BULLETIN

de la

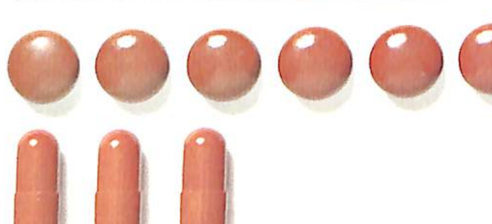
Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Nº 1

1990

Erleichterung für den Leber-Patienten





= 420 mg

Die bewährte Tagesdosis

= 420 mg

in der verbesserten Darreichungsform

Seit der Einführung von Legalon® 70 Dragées sind viele klinische Arbeiten publiziert worden, in denen die antihepatotoxische Wirkung von Legalon® bestätigt und untermauert wird. Darüber hinaus wurde die Tagesdosis von 6 Dragées Legalon® 70 (= 420 mg Silymarin) als optimal erkannt.

Um die Einnahme zu erleichtern, steht jetzt Legalon® 140 als Kapsel zur Verfügung, d. h. der Patient nimmt jetzt nur 3 x täglich 1 Kapsel.

Legalon® wird sehr gut vertragen und ist frei von Nebenwirkungen. Kontraindikationen sind nicht bekannt.





Bessert die Leberfunktion bei akuten und chronischen Erkrankungen der Leber. **Zusammensetzung:** 1 Kaps. Legalon 140 enthält 140 mg Silymarin mit mind. 60 mg Silibinin in 200 mg Extr. Fruct. Cardui mariae. **Indikationen:** Als Adjuvans bei akuten und chronischen Hepatitiden wie Virushepatitis, aggressive und persistierende Hepatitiden, Leberzirrhose, toxisch-metabolische Leberschäden (z. B. Fettleber, medikamentöse Ursachen, Vergiftungen, Strahlenbelastung). **Dosierung:** Soweit nicht anders verordnet, in schweren Fällen 3 x täglich 1 Kapsel Legalon 140.
Handelsformen: Legalon 140: O. P. mit 60 Kapseln
Apothekenverkäuflich

Madaus AG · D-5000 Köln 91 · Vertretung für Luxemburg: Integral S.A.

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales

du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

N° 1
1990

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:
a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms, b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succints et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste.

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed double-spaced, to the editor. The references, in alphabetical order, should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors, title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succint, are reviewed by the editor and a member of the editorial board.

Sommaire

Nomenclature des Laboratoires et Firmes

ayant annoncé dans le présent volume

Astra-Nobelpharma
Boehringer Ingelheim
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
  Heumann
Integral S.A., Luxembourg
  Intecopharm (Diadal), Madaus, Troponwerke, Roier (annonce Frusamil)
Laboratoires IPSEN S.A.
ICI Pharma
Janssen Pharmaceutica
Mathis Prost, Luxembourg
  Dolorgiet Pharmaceuticals
Merck Sharp & Dohme
Milupa S.A.
Philips S.A., Luxembourg
Prophac S.A., Luxembourg
  Boehringer, Fabre, Merrell, Schwarz Pharma
Salvia Werk GmbH
Therabel Pharma
Laboratoires Upjohn
Will Pharma
Zyma-Galen

Editorial

ASTHME HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE NEUROPEPTIDES

Dr F. HENTGES
Département d'Immuno-Allergologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Depuis une vingtaine d'années nos connaissances physiopathologiques de l'asthme bronchique, affection commune touchant plusieurs pour cent de la population générale, se sont prodigieusement enrichies et profondément modifiées au fur et à mesure des progrès des recherches scientifiques dans ce domaine.

Les concepts physiologistes du début, considérant l'hypervagotonie et le déficit en récepteurs bêta, comme facteurs clés dans la genèse de l'asthme bronchique, sont dépassés. La découverte de l'immunoglobuline E dans les années 70 et le concept de la réaction allergique classique de type I selon Gell et Coombs ont mis l'accent sur le rôle des mastocytes et de l'histamine dans la réaction immédiate de l'asthme allergique. Ils ont surtout marqué le début de l'aire des investigations sur le rôle des cellules inflammatoires et de leurs moyens de communication et d'exécution, les médiateurs de l'allergie et de l'inflammation, dans l'asthme bronchique.

D'abord les prostaglandines et les leukotriènes, médiateurs secondairement libérés par les mastocytes sont venues élargir le scénario, par leurs propriétés broncho-constrictrices, parfois plus puissantes que l'histamine à concentration équimolaire, mais elles ont également annoncé une autre voie par leurs propriétés chimiotactiques puissantes sur les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. En effet bien d'autres médiateurs chimiotactiques sont libérés par les mastocytes au cours de la réaction allergique dite immédiate et appellent vers les bronches des bataillons d'éosinophiles, de neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes, cellules elles-mêmes de nouveau capables de libérer secondairement (sur place) des médiateurs à tropisme cellulaire entre autre des lymphokines.

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 5 – N° 1/1990

On s'est rendu compte que la réaction asthmatique immédiate qui survient de quelques minutes à une demi heure après le contact allergique déclenchant, est souvent secondée 6 à 12 heures plus tard d'une nouvelle crise asthmatique plus sévère et plus durable encore. Cette réaction retardée fait suite à l'infiltration cellulaire au niveau des muqueuses bronchiques et s'accompagne d'une nouvelle libération de certains médiateurs et cela sans nouveau contact allergique. Ainsi la réaction immédiate essentiellement broncho-constrictrice est suivie d'une réaction secondaire cellulaire inflammatoire. En cas d'expositions allergiques répétées même à des doses inflacliniques on aboutit progressivement à une inflammation et une infiltration cellulaire bronchique chroniques.

Une autre constatation capitale, est que la phase inflammatoire cellulaire secondaire va de pair à une hyperréactivité bronchique généralisée[1], caractérisée par une réaction de broncho-constriction exagérée, aussi bien à des stimuli spécifiques allergiques, auparavant non efficaces, qu'à une réaction de broncho-constriction à de nombreux stimuli non spécifiques tels que le dioxide de soufre, l'air froid, l'effort ou des médicaments comme les bétabloquants. Cette hyperréactivité bronchique aspécifique, souvent aggravée par des infections virales intercurrentes est un des marqueurs essentiels de l'asthme chronique. Dans les asthmes sévères instables, cette hyperréactivité bronchique aspécifique extrême est le facteur majeur de la gravité pronostique.

Les mécanismes précis en cause dans la genèse de cette hyperréactivité bronchique ne sont pas établis. Cependant elle évolue parallèlement au degré d'inflammation et d'infiltration cellulaire des muqueuses bronchiques. Certains médiateurs comme le P.A.F. (platelet activating factor) sécrété par de nombreuses cellules inflammatoires, mais aussi les cellules éosinophiles qu'il appelle, et qui libèrent des molécules très toxiques comme le M.B.P. (major basic protein)[2], se sont révélés, être des facteurs très importants dans l'induction de l'hyperréactivité bronchique vraisemblablement par destruction de l'épithélium bronchique et la mise à nu des terminaisons nerveuses de certaines fibres sensitives du système cholinergique, notamment les fibres C. En cas de stimulation, ces fibres bloquent par un réflexe d'axone la libération de certains neuro-médiateurs locaux, encore appelés neuropeptides à action broncho-dilatatrice non adrénergiques, soit sécrètent d'autres neuropeptides à action broncho-constrictive non cholinergique. Récemment l'absence de sécrétion d'un facteur relâchant pour les muscles (epithelial relaxing factor) du à la destruction des cellules épithéliales par les cellules éosinophiles est invoqué comme jouant un rôle dans l'asthme.

La publication que nous présentent UNDERNER et PATTE dans ce numéro est une excellente revue dans le domaine fort complexe des neuropeptides et du rôle du système NANC (non adrénergique non cholinergique) dans l'asthme. Les actions ambivalentes et polyvalentes, des différents neuro-médiateurs locaux, qui a côté de leur action soit broncho-dilatatrice soit broncho-constrictrice ont en plus des effets très puissants de vasodilatation, d'hypersécrétion mais aussi de multiplication, de différentiation sur les fibroblastes et les lymphocytes, sont précisées à la lumière des connaissances les plus récentes en la matière. Il ne fait guère de doute que les neuropeptides sont impliqués dans l'asthme, comme nous le rappelle une récente publication[3] sur la diminution du V.I.P. (vasoactive intestinal peptide) broncho-dilatateur, chez une série de patients asthmatiques; il n'est cependant pas clair si ces variations sont causales ou secondaires voire accessoires.

Nos attitudes thérapeutiques actuelles[4] sont guidées par le savoir que les crises asthmatiques aiguës ne sont pas tellement des accidents uniques sans passé et sans lendemain, mais plutôt la traduction momentanément exagérée d'une hyperréactivité bronchique permanente liée à une infiltration cellulaire et une inflammation bronchique chroniques. Le traitement de la crise asthmatique aiguë, pour laquelle les bétamimétiques restent les médicaments de choix, sera obligatoirement doublé d'un traitement plus prolongé visant à réduire l'inflammation bronchique chronique sous-jacente et l'hyperréactivité bronchique associée. C'est par leur activité remarquable sur l'inflammation bronchique et l'hyperréactivité aspécifique, que les corticoïdes modernes en aérosol, ont fourni le progrès thérapeutique le plus important des derniers temps. Les années à venir nous apprendront si les connaissances nouvelles en matière

de neuropeptides seront suivies de l'utilisation clinique d'agonistes ou d'antagonistes des différents neuropeptides, médicaments qui viendraient élargir le clavier thérapeutique de l'asthme bronchique surtout en ce qui concerne les composantes inflammatoires et d'hyperréactivité aspécifique.

REFERENCES

1. CARTIER A. et al.
   Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber.
   J. Allergy Clin Immunol 1982; 70 : 170-177

2. FRIGAS E., GLEICH G.J.
   The Eosinophil and the pathophysiology of Asthma.
   J. Allergy Clin Immunol 1986; 77 : 527-537

3. OLLENSHAW S. et al.
   Absence of immunoreactive vaso-active intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma.
   N. Engl. J. Med 1989; 320: 1244-1248

4. BARNES P.J.
   Drug therapy. A new approach to the treatment of asthma.
   N. Engl. J. Med 1989; 321: 1517-1527

Alle magen Spasmo-Solugastril®

Zusammensetzung: Gel 10 g (1 Beutel) enthalten: Butinolinphosphat 0,002 g, Aluminiumhydroxid-Gel (12,5%, berechnet als Al_2O_3) 3,48 g, Calciumcarb
nat 0,6 g. Tabletten: 1 Tablette enthält: Butinolinphosphat 0,002 g, Aluminiumhydroxid-Trockengel (50%, berechnet als Al_2O_3) 0,2 g, Calciumcarbon
0,3 g. Indikationen: Krampf- und Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerd
durch Diätfehler und Medikamente. Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Berei
des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötun
Akkomodationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachykardie, Miktionsbeschwerden. Wechselwirkungen: Bei gleichzeitiger Gabe von Amantadi
Chinidin oder trizyklischen Antidepressiva kann die Wirkung von Butinolinphosphat verstärkt sein. Das Präparat kann die Resorption von wichtig
Nahrungsbestandteilen und Arzneimitteln (Eisen-haltige; Tetrazykline; Chenodesoxycholsäure-haltige) beeinträchtigen. Hinweise: Bei schwer
Nierenfunktionsstörungen ist eine hochdosierte Daueranwendung, über 6 Beutel bzw. 12 Tabletten pro Tag, zu vermeiden. Dieses Arzneimittel kann au
bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zu
Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Dosierung und Art der Anwendung: B
Säure- und Magenbeschwerden 3mal täglich 1-2 Stunden nach den Mahlzeiten sowie zusätzlich vor dem Schlafengehen und bei zwischenzeitli
auftretenden Magenbeschwerden den Inhalt eines Einzelbeutels einnehmen bzw. 1-2 Tabletten zerkauen und mit oder ohne Flüssigkeit schlucke

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20 Einzelbeuteln Gel, Packung mit 50 Einzelbeuteln Gel,
Packung mit 20 Tabletten, Packung mit 50 Tabletten, Packung mit 100 Tabletten.
HEUMANN PHARMA GMBH & CO · D-8500 NÜRNBERG

Stand: Januar 1986

Littérature et échantillons: Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois S.A., Luxembourg



Fractures de l'odontoïde: ostéosynthèse par vissage direct

Dr P.T. DANG*,
Dr. A. ROILGEN*,
Dr. J.P. MAILLIET.**

* **Service de Neurochirurgie – CHL –**
** **Service de Chirurgie – Hôpital de Dudelange**

Le traitement des fractures de l'odontoïde reste encore très controversé. Les différentes statistiques concernant les résultats du traitement conservateur font état de taux de pseudarthroses aux alentours de 30% (2). La menace des risques neurologiques secondaires a poussé certains auteurs à préconiser un traitement chirurgical d'emblée. De nombreuses techniques ont été proposées: laçage des arcs postérieurs C1-C2, arthrodèse occipito-cervicale, vissage des surfaces articulaires, utilisation du matériel de KNODT, ostéosynthèse par voie transbuccale . . . Quelle que soit la voie d'abord utilisée, l'arthrodèse entraîne un blocage articulaire C1-C2 avec ses limitations fonctionnelles connues.

Cherchant une bonne stabilisation tout en préservant la mobilité optimale de la zone charnière, nous nous sommes orientés vers la technique de vissage direct de l'odontoïde par voie antéro-latérale, proposée par BOHLER et ROY CAMILLE (4, 10). Nous proposons de rapporter la technique du vissage direct de l'odontoïde par voie antéro-latérale présterno-cléido-mastoïdienne, et nos réflexions concernant ses avantages et ses indications.

TECHNIQUE CHIRURGICALE

Le patient est installé en décubitus dorsal. En cas de fracture avec déplacement, une traction crânienne avec étrier de Crutchfield, permettant les manoeuvres de réduction, sera mise en place. La tête est en hyperextension et la bouche maintenue ouverte par un cale radio-transparent. Deux amplificateurs de brillance, l'un de face et l'autre de profil, centrés sur C1-C2, permettent un contrôle radioscopique continu. L'approche de la face antérieure de C2-C3 se réalise selon la

technique de Cloward, entre le paquet vasculaire du cou en-dehors et l'axe aéro-digestif en-dedans. Petite incision médiane avec ruginage limité du ligament commun vertébral antérieur en regard du disque C2-C3, puis forage au moteur lent dans l'axe de l'odontoïde tout en évitant de dépasser la corticale du sommet de l'odontoïde. Les 3 premiers mm sont élargis à la fraise afin de pouvoir loger la tête de la vis. Nous utilisons la vis AO à spongieux qui permet un effet de rappel des fragments, permettant ainsi une meilleure fusion. Le port d'une minerve mousse est prescrit pour deux semaines.

A noter que dans nos 2 cas opérés par cette technique, aucune ligature artérielle n'a été nécessaire et aucune lésion nerveuse n'a été observée.

OBSERVATIONS:

Observation 1:

Monsieur S.J., 52 ans, victime d'un accident de voiture: fracture de la base de l'odontoïde sans déplacement, volet costal à droite avec pneumothorax. Intervention le 5.1.89. Suites post-opératoires simples. Sortie le 16.1.89 avec minerve mousse. Excellent résultat anatomique et fonctionnel.

Observation 2:

Madame D.A., 64 ans, victime d'un accident de voiture: fracture de l'odontoïde avec trait oblique vers l'avant et le bas dans corps vertébral de C2 et léger déplacement antérieur, fracture de la 6e côte à gauche avec contusion pulmonaire. Mise en place d'une traction avec étrier de Crutchfield. Intervention le 10.2.89. Excellent résultat neurologique et fonctionnel.

DISCUSSION

Les problèmes posés par les fractures de l'odontoïde sont actuellement bien connus. De nombreuses études expérimentales et cliniques ont été réalisées. Le pronostic apparaît différent en fonction du type de la lésion. La classification la plus utilisée est celle d'ANDERSON (1) basée sur la hauteur du trait de fracture, alors que ROY CAMILLE (10) pense que le pronostic est plutôt lié à la direction du trait de fracture et de la stabilité. Quoiqu'il en soit, les avis restent partagés en ce qui concerne le choix du traitement.

Comme la plupart des auteurs qui, les premiers ont rapporté cette technique, le vissage direct de l'odontoïde nous apparaît comme la technique qui donne les meilleurs résultats (3,5). Agissant directement sur les fragments fracturaires, elle permet une contention en position anatomique optimale, donc meilleure chance de consolidation. Son plus grand avantage est représenté par la préservation d'une mobilité normale de la charnière cervico-occipitale liée au non-recours à une arthrodèse C1-C2 des techniques proposées antérieurement, et une des raisons principales de réticence des partisans du traitement conservateur. L'installation opératoire en décubitus dorsal avec la tête en hyperextension facilite le contrôle respiratoire, ce qui est particulièrement important en cas de lésions thoraciques associées. C'est une intervention relativement simple pour un opérateur habitué à aborder le rachis cervical par voie antéro-latérale. D'autres avantages qui sont non négligeables: l'absence de tout délabrement musculaire de la nuque, l'hospitalisation brève. En outre le port d'une minerve mousse de 2 semaines constitue également un grand avantage par rapport aux autres techniques et au traitement conservateur qui nécessitent le port d'une minerve dure d'au moins 3 mois.

Parmi les inconvénients de cette technique, le vissage direct de l'odontoïde est contre-indiqué en cas de rupture du ligament vertébral commun postérieur, mise en évidence par les radiographies avec épreuves dynamiques ou le scanner. Une distance entre la face postérieure de l'arc de l'atlas et le bord antérieur de l'odontoïde dépassant 3 mm est en faveur d'une rupture ligamentaire. Dans ce cas, un laçage C1-C2 avec ou sans greffe est indiqué. Les fractures complexes, odontoïdo-corporéales (débord fracturaire vers l'avant et le bas dans le corps vertébral de C2), représentent une contre-indication relative. Ce type de fracture peut compromettre la solidité du vissage.

Quant à la question de la possibilité du risque de nécrose de l'odontoïde par l'introduction de la vis, nous pensons qu'il n'en est rien. De nombreux travaux anatomiques ont montré que l'odontoïde est largement vascularisé non seulement à partir du tissu spongieux du corps de l'odontoïde, mais également par son sommet et ses bords latéraux.

CONCLUSION

Nos résultats cliniques et anatomiques nous incitent à penser que le vissage direct de l'odontoïde, du fait d'un acte chirurgical peu invasif et d'un respect fonctionnel optimal, constitue le traitement de prédilection des fractures de l'odontoïde. Ses indications pourraient être étendues à tous les types de fractures de l'odontoïde sans lésion ligamentaire associée.

RESUMÉ

Nouvelle technique du traitement chirurgical des fractures de l'odontoïde: Ostéosynthèse par vissage direct. Présentation de 2 cas.

Discussion.

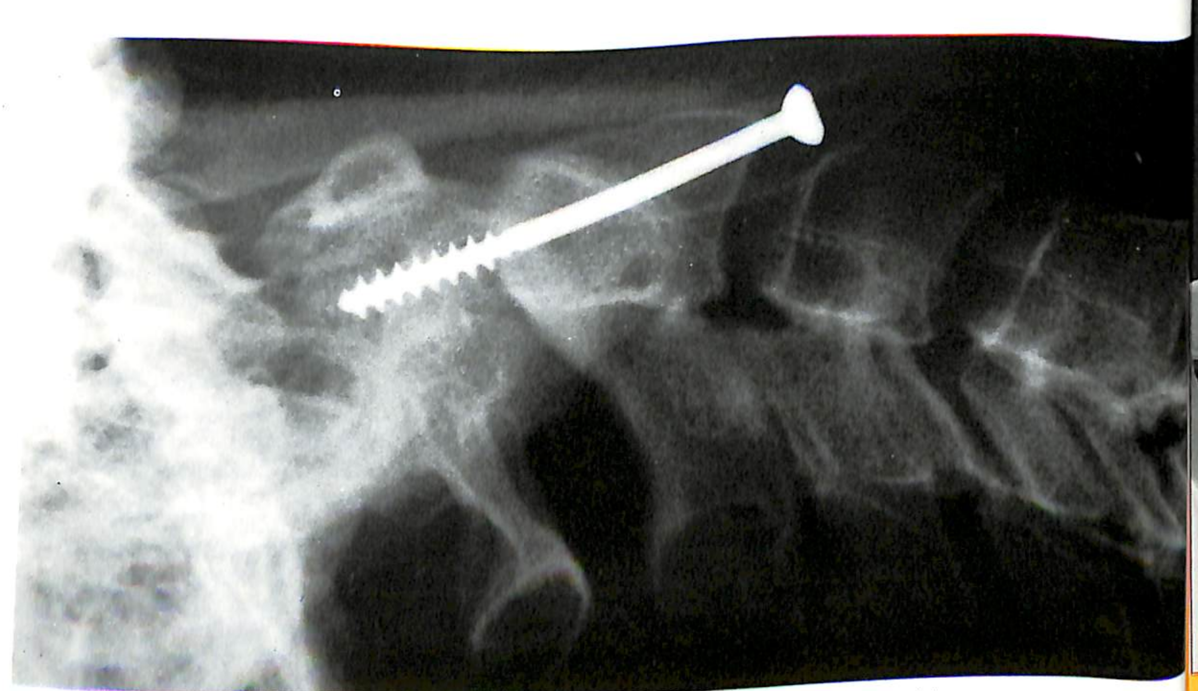
SUMMARY

New technique in surgical treatment of odontoïd process fractures: osteosynthesis with a direct screw fixation.

Discussion.

Tirés à part:

Dr DANG PHUOC Trung
Service de neurochirurgie
Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Barblé
L-1210 LUXEMBOURG
Grand-Duché de Luxembourg



Radiographies standard face et profil. Vissage direct de l'odontoïde



Composition: Comprimés: - 20 mg de kétansérine (= 27,6 mg de tartrate de kétansérine (R 49 945)) par comprimé. - 40 mg de kétansérine (= 55,2 mg de tartrate de kétansérine (R 49 945)) par comprimé. **Ampoules:** - 10 mg de kétansérine (= 13,8 mg de tartrate de kétansérine (R 49 945)) par ampoule de 2 ml (5 mg/ml). - 50 mg de kétansérine (= 69 mg de tartrate de kétansérine (R 49 945)) par ampoule de 10 ml (5 mg/ml). **Formes, voies d'administration et conditionnements: Comprimés pour administration orale:** Comprimés à 20 mg: emballage alvéolé de 28 ou 56 comprimés. Comprimés à 40 mg: emballage alvéolé de 28 ou 56 comprimés sécables. **Ampoules pour injection intraveineuse ou intramusculaire:** Boîte de 5 ampoules de 2 ml. Boîte de 5 ampoules de 10 ml. **Indications: 1. Administration chronique:** Sufrexal est indiqué dans le traitement chronique, chez l'adulte, de l'hypertension essentielle et rénale légère, modérée ou grave, en monothérapie ou en association avec des diurétiques ou des β-bloquants. **2. Administration aiguë:** Sufrexal est indiqué dans le traitement aigu de l'hypertension, telle que l'hypertension per- et postopératoire, la prééclampsie, etc. Sufrexal convient au traitement de l'hypertension chez tous les patients, y compris les patients âgés, les patients avec insuffisance cardiaque, diabète sucré, asthme ou troubles circulatoires périphériques. **Posologie et mode d'emploi: 1. Traitement oral:** La dose initiale est de 20 mg deux fois par jour (aussi bien en monothérapie qu'en association avec d'autres antihypertensifs). Sufrexal exerce son activité progressivement, de sorte que la baisse maximale de tension artérielle est atteinte après 2 à 3 mois. Certaines personnes ont besoin d'une dose double. On ne peut doubler la dose qu'après 2 semaines au plus tôt si la dose initiale n'a pas eu d'effet. • Si, après 2 à 3 mois de monothérapie par Sufrexal, la tension artérielle n'est pas complètement maîtrisée, une association avec d'autres antihypertensifs, tels que diurétiques ou β-bloquants, peut renforcer l'effet antihypertensif de Sufrexal. • Sufrexal peut être pris pendant les repas ou en dehors de ceux-ci. • Des doses de plus de 40 mg par prise sont à déconseiller. Elles n'augmentent pas l'effet antihypertensif de Sufrexal et sont moins bien tolérées. • Les patients âgés et les patients avec insuffisance rénale peuvent être traités par les doses normales de Sufrexal. Chez les patients ayant une insuffisance hépatocellulaire grave, une dose supérieure à 2 x 20 mg par jour est à déconseiller. • Sufrexal n'est pas éliminé par l'hémodialyse. • Le traitement par Sufrexal ne doit pas être interrompu en cas d'intervention chirurgicale. **2. Traitement parentéral:** La dose thérapeutique normale doit être déterminée individuellement et peut varier, chez les adultes, de 5 à 30 mg par administration. ***a) voie intraveineuse:*** - soit en injection unique: on peut injecter jusque 5 mg (1 ml) en une fois (en 10 sec.). Si nécessaire, l'administration peut être répétée, avec chaque fois un intervalle de quelques minutes, jusqu'à un maximum de 30 mg. - soit en perfusion rapide: 3 mg par minute jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée, avec un maximum de 30 mg. - la dose maximale par 24 heures est de 150 mg (perfusion + injection en bolus). • L'effet thérapeutique est généralement obtenu une à deux minutes après administration de la dose intraveineuse adaptée. • L'effet d'une administration intraveineuse unique est le plus souvent de courte durée (30 à 60 minutes) et peut être entretenu par une perfusion de **2 à 6 mg** par heure (35 à 100 μg par minute). On ne peut procéder à une perfusion qu'après une injection préalable (bolus). ***b) voie intramusculaire:*** 10 mg (2 ml), à répéter si nécessaire après 15 à 30 minutes, avec un maximum de 30 mg. **Contre-indications:** Il n'y a pas de contre-indications connues. **Effets indésirables:** Au début du traitement, une sensation de vide dans la tête peut survenir chez certains patients — le plus souvent jeunes. Cet effet secondaire est peu prononcé, il apparaît 1 à 2 heures après l'administration et disparaît le plus souvent spontanément après quelques jours quand on poursuit le traitement. Occasionnellement, de la céphalée, des vertiges, de la fatigue, de la sécheresse de la bouche et de l'intolérance gastrique ont été mentionnés. Ces effets secondaires ont cependant également été observés chez des patients sous placebo dans des études avec contrôle placebo. Chez quelques patients, une formation d'œdème pendant le traitement par Sufrexal a été signalée. Sufrexal est bien toléré, surtout par les patients âgés. Les paramètres biochimiques et hématologiques ne sont pas influencés négativement lors d'un traitement prolongé par Sufrexal. Bien qu'on n'ait pas rapporté de réactions hépatiques au cours d'un traitement par Sufrexal, de pareilles réactions sont possibles avec tout médicament qui est métabolisé dans le foie. L'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, est très rare. Chez quelques patients prédisposés (notamment sous diurétiques éliminant le potassium, sous antiarythmiques allongeant l'espace QT, ou présentant un bloc auriculo-ventriculaire du 2e ou 3e degré), des arythmies ventriculaires réversibles (de type "torsade de pointes") ont été constatées lors d'un traitement oral chronique par Sufrexal. **Interactions: Interactions désirées:** Les études des associations de Sufrexal à des diurétiques et à des β-bloquants mettent en évidence une activité antihypertensive additionnelle. **Interactions indésirables:** Lorsque des antiacides sont utilisés simultanément, l'absorption de Sufrexal peut être diminuée. C'est pourquoi il est recommandé de prendre les antiacides éventuels 1 à 2 heures après Sufrexal (voir aussi rubrique "Précautions particulières"). Jusqu'à présent, on n'a pas constaté d'interactions avec les anticoagulants, les hypoglycémiants ou les dérivés de la digitaline. Bien que cela n'ait pas été démontré, l'administration simultanée de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdes pourrait théoriquement diminuer l'effet antihypertensif de Sufrexal. Pour éviter l'administration de Sufrexal en cas d'hypokaliémie, il faut si Sufrexal est associé à un diurétique, toujours inclure un diurétique d'épargne potassique dans le schéma thérapeutique, que ce soit ou non avec un autre diurétique. Sufrexal ne peut alors être associé à un diurétique éliminant le potassium que si un diurétique d'épargne potassique est inclus en même temps dans le schéma thérapeutique. En cas d'utilisation chronique de corticoïdes et de laxatifs, il est conseillé de contrôler régulièrement le taux de potassium dans le sang.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON L.D., D'ALONZO R.T.
Fractures of the odontoïd process of the Axis.
J. BONE Jt. Surg., 1974, 56A, 1663-1674.

2. APUZZO M.L.J., HEIDEN J.S., WEISS M.H., ACKERSON T.T., HARVEY J.P., KUZKE T.
Acute fracture of the odontoïd process: an analysis of 45 cases.
J. Neurosurg. 1978,48, 85-91.

3. AUTRICQUE A., LESOIN F., VILLETTE L., FRANZ K., JOMIN M.
Vissage de l'odontoïde par abord antérieur intermaxillo-hyoïdien rétropharyngé.
Neurochirurgie, 1987, 33, 156-160.

4. BOHLER J.
Anterior stabilisation for acute fractures and non-unions of the dens.
J. BONE Jt. Surg., 1982, 1, 64A, 18-28.

5. BORNE G.M., BEDOU G., PINAUDEAU M.
Treatment of pedicular fractures of the axis. A. clinical study and screw fixation technique.
J. Neurosurg., 1984, 60, 88-93.

6. DUNN M.E., SELJES KOG E.L.
Experience in the management of odontoïd injuries: an analysis of 128 cases.
Neurosurgery 8: 1986, 306-310.

7. HADLEY M.N., BROWNER C., SONNTAG V.K.H.
Axis fractures: A comprehensive review of management and treatment in 107 cases.
Neurosurgery 17: 1985, 281-290.

8. HADLEY M.N., BROWNER C.M., SHIH SING LIU, VOLKER K.H. SONNTAG
New subtype of acute odontoïd fractures (Type II A).
Neurosurgery 22, 1988, nr. 1, 67-71.

9. LAINE E., DELANDSCHEER J.M., JOMIN M.
Indications et possibilités de la voie transbucco-pharyngée.
Neurochirurgie 23: 1977, 249-314.

10. ROY-CAMILLE R., SAILLANT G., JUDET T., BOTTON G., MICHEL G.
Eléments de pronostic des fractures de l'odontoïde.
Revue de chirurgie orthopédique 1980, 66, 183-186.

11. SCHIESS R.J., DE SAUSSURE R.L., ROBERTSON J.T.
Choice of treatment of odontoïd fractures.
J. Neurosurg. 1982, 57, 496-499.

L'aluminium en hémodialyse

Gilbert HANSEN

Ingénieur chef de service
Laboratoire National de Santé,
Luxembourg

Exécution d'une Résolution Communautaire relative à la protection des patients en dialyse par une réduction maximale de l'exposition à l'aluminium – Bilan de deux années de surveillance périodique.

INTRODUCTION

En 1972, A.C. Alfrey (1) décrit un syndrome fréquemment relevé chez des patients hémodialysés; après un début de maladie caractérisé par une dysphasie et une dyspraxie, ce syndrome évolue en quelques mois vers une démence progressive globale irréversible, appelée «dialysis dementia» ou «dialysis encephalopathy».

Ce ne fut qu'en 1976 que le même auteur (2) démontrait une augmentation significative des taux d'aluminium dans la matière grise de patients hémodialysés décédés.

L'aluminium est ultérieurement incriminé dans certaines formes d'ostéodystrophies, résistantes aux traitements à la vitamine D. Ces symptômes ne se manifestent généralement que plusieurs années après le début de dialyse.

Une étroite corrélation a été mise en évidence entre la teneur en aluminium de certains bains de dialyse et l'incidence épidémiologique des symptômes décrits.

Parkinson (3) a mesuré des taux d'aluminium sérique (alémies) allant de 65 ug/L à 359 ug/L chez 18 patients hémodialysés atteints d'ostéomalacie. Des alémies variant entre 90 ug/L et 486 ug/L ont été déterminées chez 17 patients atteints d'une encéphalopathie. Une inactivation du métabolisme osseux a été mise en évidence pour des alémies entre 60 ug/L et 200 ug/L.

RESOLUTION COMMUNAUTAIRE

Après plusieurs années de concertation et de préparation (4), le Conseil des Communautés Européennes a publié en juin 1986, une Résolution (5) relative à la protection des patients en dialyse par une réduction maximale de l'exposition à l'aluminium. Le Conseil invite les Etats-Membres à prendre toutes les dispositions nécessaires à l'exécution de cette Résolution et à se conformer aux limites préconisées, relatives aux teneurs en aluminium de la solution de dialyse péritonéale (<15 ug/L), de la solution d'hémofiltration (<10 ug/L) et de la solution diluée pour hémodialyse (<30 ug/L). L'eau utilisée pour les dilutions des concentrés doit répondre à la Directive 80/778/CEE.

Les limites suivantes ont été retenues afin de permettre une appréciation de l'exposition à l'aluminium des patients hémodialysés;

- une alémie supérieure à 60 ug/L est à considérer comme augmentation excessive de la charge corporelle.
- un taux supérieur à 100 ug/L doit donner lieu à un renforcement de la surveillance médicale du patient.
- le taux de 200 ug/L ne devra pas être dépassé.

Une surveillance trimestrielle du patient par un dosage de l'aluminium sérique est recommandée. Le seuil de détection des méthodes analytiques est fixé à 10 ug/L.

VALIDATION ANALYTIQUE

Afin d'harmoniser les procédés analytiques et d'assurer la fiabilité et la comparabilité des résultats d'analyse au sein de la CE, deux programmes de contrôle de qualité ont été institués sur initiative de la Commission des Communautés Européennes (DG-V, Luxembourg) en 1986. Les laboratoires spécialisés ont été invités à participer aux programmes mensuels suivants:

- Trace Element Quality Assessment Scheme – Robens Institute, Guildford, University of Surrey, England,
- Worldwide Interlaboratory Quality Control Program – Centre de dosages des éléments-trace, Hôpital Jean Bernard, Poitiers, France.

Les dosages d'aluminium sont effectués au Laboratoire National de Santé par spectrophotométrie d'absorption atomique utilisant l'effet ZEEMANN pour la compensation de l'absorption non spécifique et la plateforme de L'VOV pour l'atomisation de l'échantillon dilué. La calibration est basée sur une méthode d'ajouts dosés afin d'éliminer les effets de matrice organique. Les corrélations obtenues (fig. 1) ont permis de valider les dosages effectués au LNS. L'aluminium étant un élément ubiquitaire, le risque de contamination de l'échantillon est un problème bien connu; un procédé standardisé de prélèvement et de transport a été recommandé aux Centres de Dialyse (tube sous vide BD – 606526, for trace elements, acheminement rapide du tube au laboratoire en position verticale, décantation par nos soins).

RESULTATS

1) Les surveillances périodiques débutèrent en janvier 1987. Les cinq Centres de Dialyse du Luxembourg sont inclus dans cette évaluation; les échantillons ont été obtenus conformément aux recommandations de la résolution communautaire prémentionnée; 338 déterminations d'aluminium sérique sont effectuées en 1987 contre 307 en 1988. La fig. 2 permet de comparer les distributions des taux d'aluminium sérique de 1987 et de 1988, tous centres confondus. En 1987, les alémies variaient de 5 à 310 µg/Al/l, en 1988 aucun taux supérieur à 150 µg/Al/l n'a été trouvé (les patients en thérapie de chélation ne sont pas repris dans cette évaluation).

Pourcentage d'alémies aux valeurs-clés de la résolution communautaire

	1987	1988
inf. à 10 µg/Al/l	8%	8%
inf. à 60 µg/Al/l	61%	73%
inf. à 100 µg/Al/l	90%	94%
inf. à 200 µg/Al/l	97%	100%

2) La fig. 3 représente un diagramme des fréquences cumulées

	1987	1988
10 percentile	8 µg/l	8 µg/l
25 percentile	15 µg/l	17 µg/l
50 percentile (médiane)	35 µg/l	30 µg/l
75 percentile	62 µg/l	52 µg/l
90 percentile	100 µg/l	80 µg/l
100 percentile	315 µg/l	150 µg/l

3) La fig. 4 montre les variations des alémies de trois patients suivis pendant près de deux ans.

4) La fig. 5 (alémies de 1987) montre que les patients qui fréquentent un Centre de Dialyse équipé d'une installation d'osmose inverse pour la préparation de l'eau (A) présentent des charges sériques en aluminium nettement moins élevées que ceux traités dans un autre Centre (B).

DISCUSSION

Une sensibilisation des responsables des Centres de Dialyse du Luxembourg à l'égard des problèmes potentiels et effectifs provoqués par l'aluminium en hémodialyse est le résultat concret de l'exécution de cette Résolution Communautaire.

La comparaison des taux d'aluminium sérique déterminés en 1987 et 1988, tous Centres de Dialyse confondus, indique que, si d'un côté il a été possible de réduire rapidement les alémies très élevées, d'un autre côté la distribution statistique des alémies inférieures à approx. 60 μg/l est restée relativement constante.

Il faut souligner que le taux sérique en aluminium d'une personne en bonne santé, non exposée, est généralement inférieur à 10 μg/l.

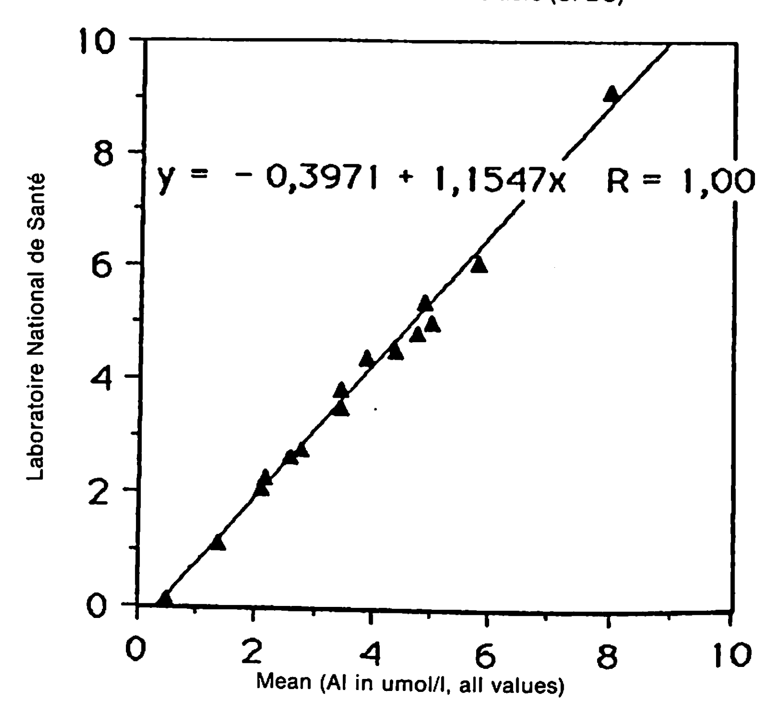
L'installation de systèmes de traitement d'eau par osmose inverse, de même que l'utilisation judicieuse des médicaments «phosphate binder», ont permis de réduire nettement les charges sériques en aluminium des patients dialysés.

En 1988, 73% des patients présentent des alémies inférieures au taux de tolérabilité (60 μg Al/l) fixé par la Résolution, ce qui correspond à une augmentation de 12% par rapport à 1987.

6% des patients présentent des taux supérieurs à 100 μg Al/l par rapport à 10% en 1987; ce taux doit entraîner une surveillance médicale accrue. L'utilité d'une telle Résolution Communautaire est donc double; d'une part, elle permet d'améliorer la qualité des soins en dialyse et d'autre part, elle contribue au perfectionnement analytique et à une harmonisation des résultats d'analyse grâce aux programmes de contrôle de qualité institués sur le plan communautaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis.
Alfrey Ac. et al., Trans Am. Soc. Artif. Organs, 18: 257-261, 1972.
2. The dialysis encephalopathy syndrome; possible aluminium intoxication.
Alfrey Ac. et al., New Eng. J. Med. 294, 184-188, 1976.
3. Fracturing dialysis osteodistrophy and dialysis encephalopathy – an epidemiologic survey.
Parkinson et al., Lancet, 1979, 1, 406-409.
4. CEC/IUPAC International Workshop on Biological Monitoring in the Prevention of Aluminium Toxicity in Man. Luxembourg, June 1982.
5. Résolution du Conseil des Communautés Européennes du 16 juin 1986 relative à la protection des patients en dialyse par une réduction maximale de l'exposition à l'aluminium.
O.J. of the European Communities, C 184, 23 July, 1986.



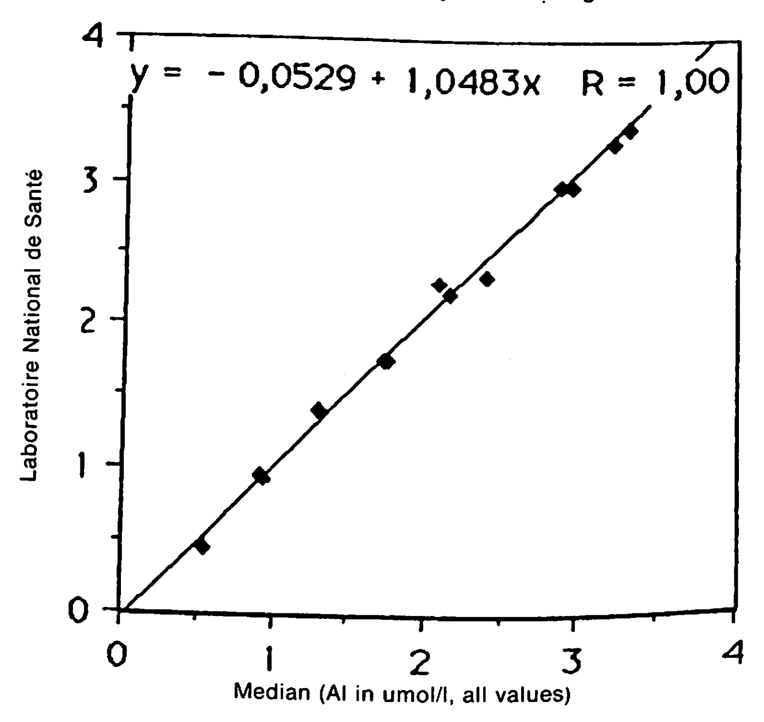


Figure 1: Validation analytique par contrôle de qualité externe



dans les troubles
de la memoire

Composition: Vincamine - Retard 30 mg.
Indications: Insuffisance cérébrale - Ischémie cérébrale - Troubles vasculaires de la région optique - Migraines - Céphalées - Vertiges.
Contre-indications: Grossesse.
Effets secondaires: Rares cas de nausées et rougeurs de la face.
Précautions: Ne pas croquer les microgranules.
Posologie: 1 gélule matin et soir.

Délivré sur ordonnance médicale..

Will-Pharma
luxembourg

rue d'Anvers 35 Luxembourg-Ville

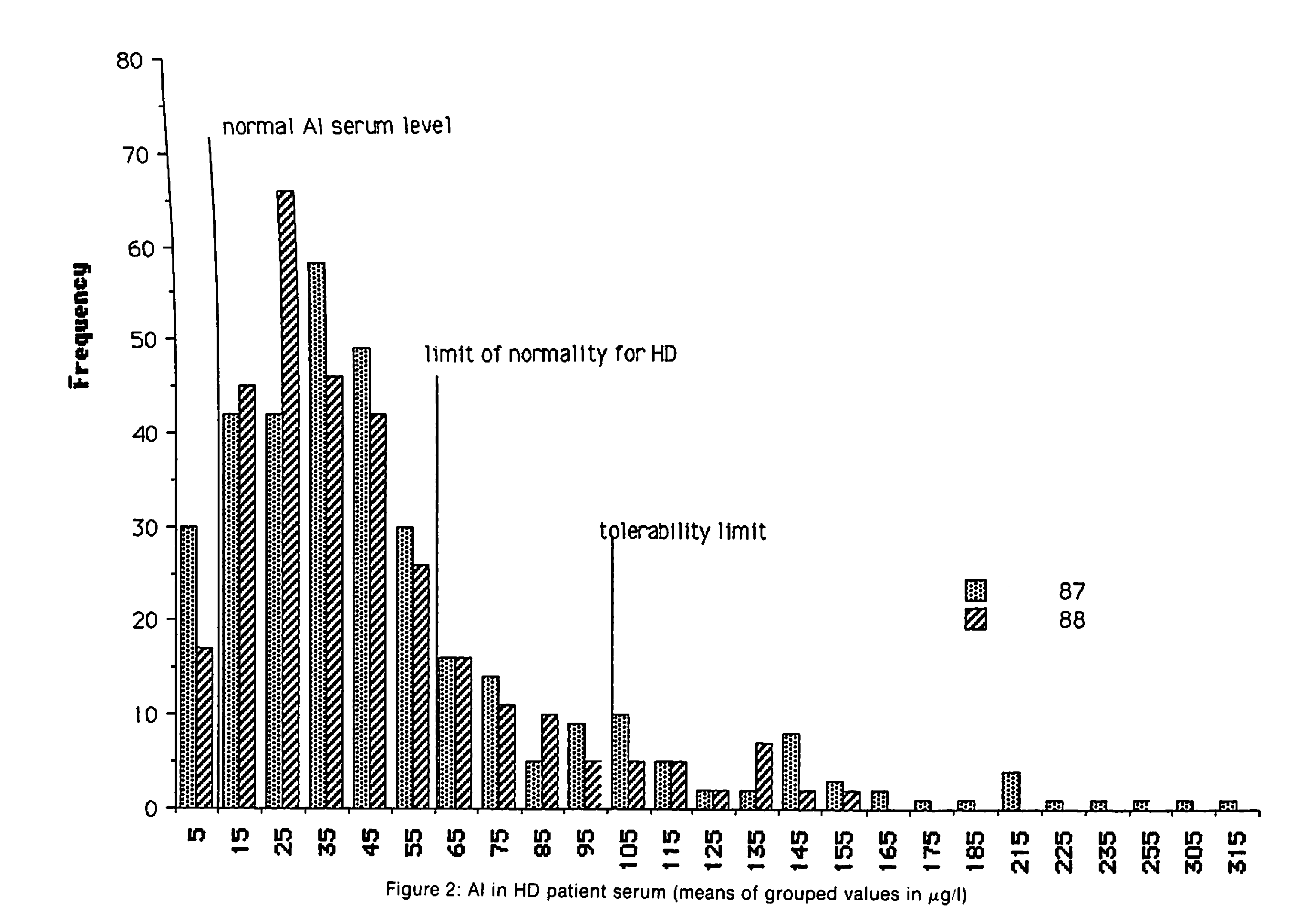


Figure 2: Al in HD patient serum (means of grouped values in $\mu g/l$)

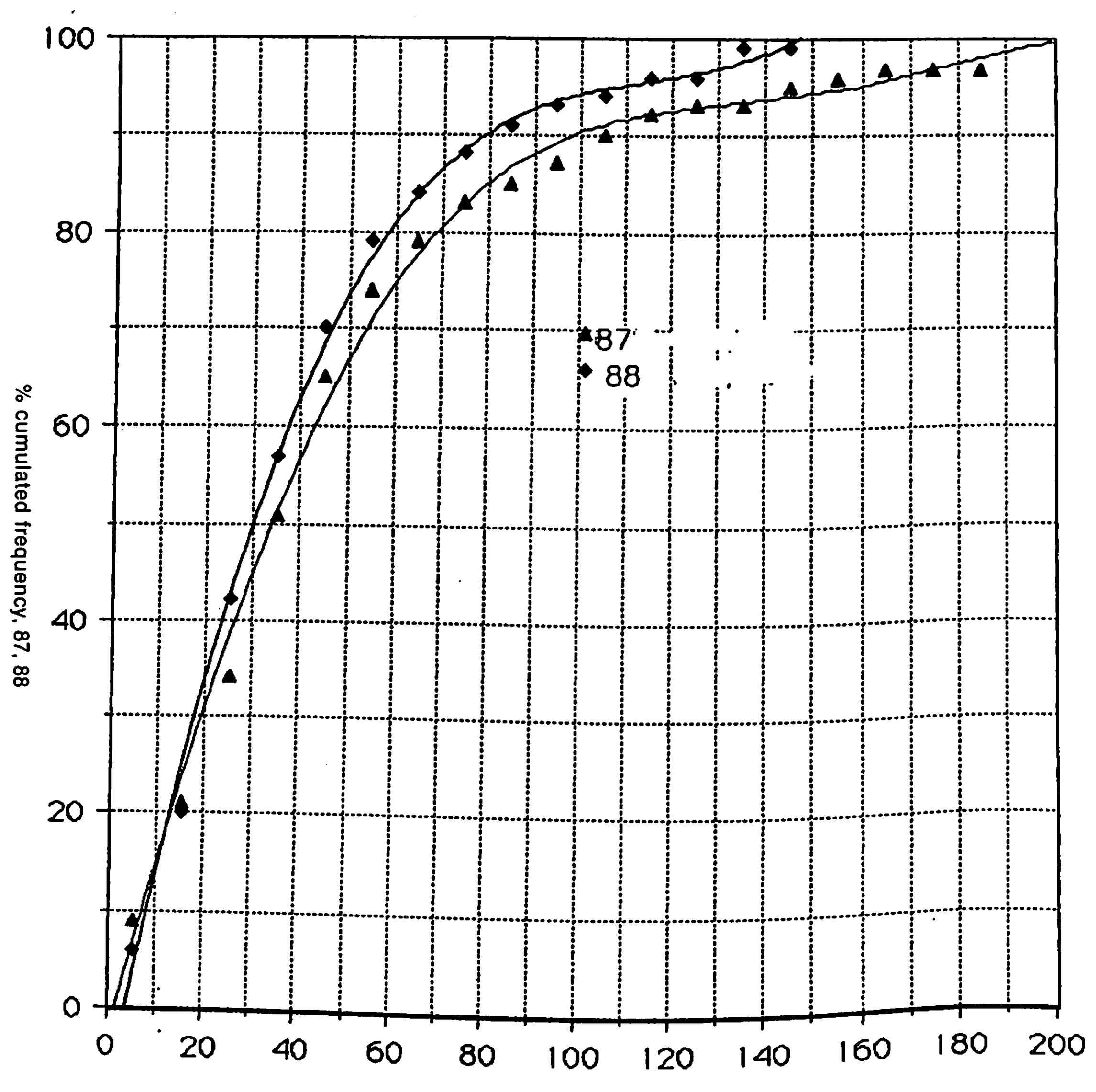


Figure 3: serum aluminium in μg/l

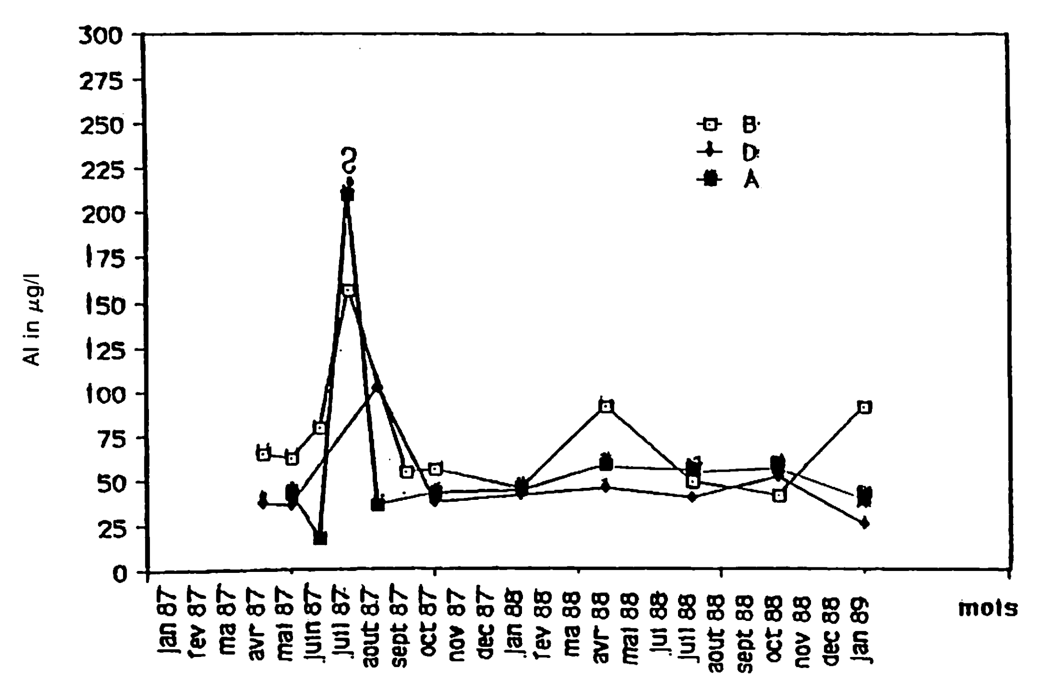


Figure 4: Variations individuelles de l'aluminium sérique sur deux ans

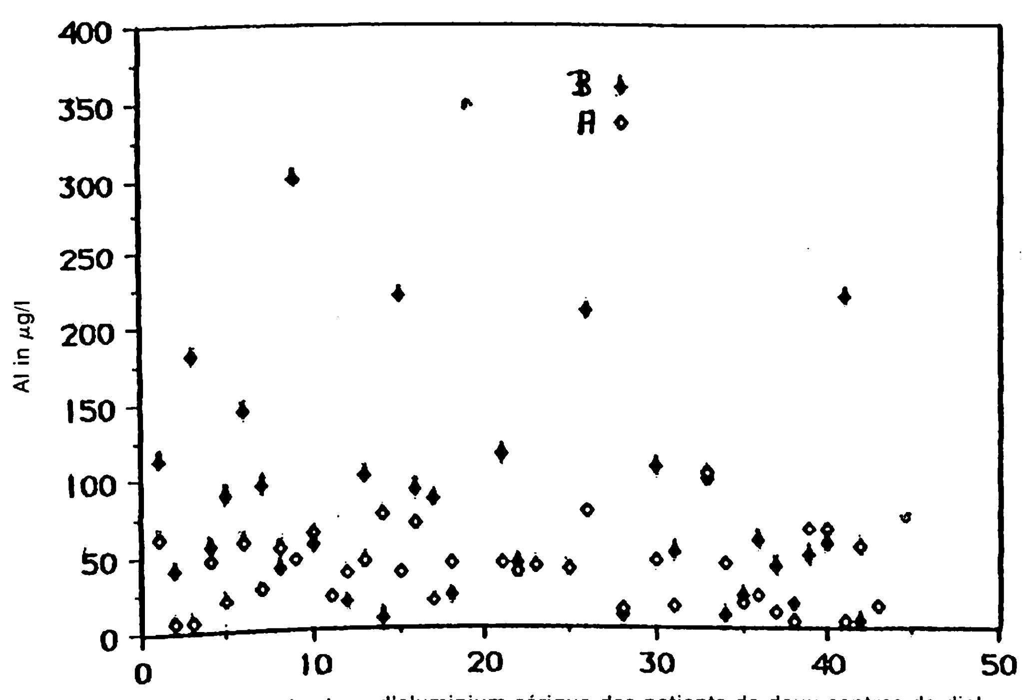


Figure 5: Comparaison des taux d'aluminium sérique des patients de deux centres de dialyse (A, osmose inverse) et (B) en 1987

A case control study of cigarette smoking and lung cancer in Luxembourg

G.A.T. MAHON,
M.-A. DICATO*, F. RIES,
R. MULLER, J. SAND,
G. SCHEIFFER,
D. HANSEN-KOENIG,
C. MARGUE

* to whom correspondence should be adressed
Centre Hospitalier
4, rue E. Barblé
L-1210 Luxembourg

INTRODUCTION

A total of 3907 deaths were recorded in Luxembourg in 1988 in a total population of 370000 (Anon., 1989). Of these deaths, one quarter (994/3907) were due to cancer. The respiratory system, i.e. trachea, bronchus and lung, was by far the commonest site of fatal cancer, found in 221 cases.

The association between cigarette smoking and lung cancer was first reported by Doll and Hill (1950) and Wynder and Graham (1950). This association has subsequently been confirmed in many studies, both case control and cohort, and in many populations. Despite the overall agreement there is much variation in the detailed results from one population to another. Tobacco smoking and cancer have been extensively reviewed by the International Agency for Research on Cancer (Anon., 1985).

Doll and Peto (1981) have reviewed the known causes of cancer. Tobacco smoking has been established as a human carcinogenic circumstance for the following sites: mouth, pharynx, larynx, lung, oesophagus and bladder. These authors concluded that about 30% of cancer deaths in the USA were attributable to tobacco.

The primary aim of the present study was to measure some basic relationships between smoking and lung cancer in the context of public health. How might the number of lung cancer deaths develop if more women start smoking? What if smokers start younger? What can be expected from campaigns to stop smoking?

MATERIALS AND METHODS

In a case control study, the two groups of subjects should be comparable to each other and representative of a wider population. The gathering of records on cases is usually

straightforward; almost by definition the cases are seen by a member of the medical profession. Much discussion on the design of case control studies concerns the choice of the controls, to meet the criteria of comparability and representativity.

Comparability is largely assured by matching, at least at the group level. For lung cancer, matching by sex and agegroup is believed to be sufficient. If controls are matched too closely to cases on many variables then there is the danger that important risk factors will be found not to be significant. Representativity of the control group is best assured by drawing a random sample from a well defined population.

CONTROLS

The Ligue Luxembourgeoise contre le Cancer commissioned a sample survey on tobacco use and attitudes in the general population of Luxembourg. The survey was conducted from November 1987 to January 1988 by the Institut Luxembourgeois de Recherches Sociales et d'Etudes de Marché (Anon., 1988).

The topics examined in the survey included: the proportion of smokers, number of cigarettes smoked, age of starting and (eventually) giving up smoking, main reason for giving up smoking, attitudes towards restrictions on tobacco advertising, and attitudes towards restrictions on smoking in public places. The persons interviewed were classified according to: age, sex, smoker vs. nonsmoker, nationality, educational level, profession, monthly income, region of residence, and size of household.

The sample was made up of 1005 persons aged 15 to 74 and chosen to be representative of the population of Luxembourg. Of these persons, 625 were aged 35 or more and they comprised the main control group. The sample was drawn in two stages. Firstly, a systematic selection of communes was made. All 19 communes with more than 4000 inhabitants were included, and 1 in 4 of the remaining smaller communes was included. Secondly, people were chosen at random within the selected communes on the basis of the electoral register and register of foreigners. The number chosen in each commune was proportional to its population. Proportionally four times more individuals were chosen in each of the small communes to reestablish the composition of people living in communes of different sizes. Controls were interviewed at home by non-medical interviewers.

CASES

The Société Luxembourgeoise de Cancérologie organised a survey of lung cancer patients from August 1988 until June 1989. Questionnaires, the same as those used in the population survey, were distributed to participating physicians and filled in by patients. The 46 patients who replied thus comprised the case group. It is unclear how far these patients are representative of the perhaps 200 cases per year in Luxembourg. The cases were interviewed by doctors or ancillary staff in a clinical setting.

ANALYSIS

The analysis of data from case control studies has been discussed by Breslow and Day (1980). Data were analysed using the GLIM program (Baker and Nelder, 1978; Adena and Wilson, 1982). Several log linear models were fitted, and goodness of fit was assessed by the log likelihood ratio (deviance) statistic. Four such analyses were carried out:

i) All controls aged 35 or more and all cases were included. The explanatory variables were:age, sex, amount smoked, age on starting to smoke, nationality, educational level, monthly income, region of residence, and size of household. There were 46 cases and 625 controls. This was the general analysis.

ii) The cases and controls were limited to smokers and ex-smokers. The explanatory variables were: age, sex, amount smoked, age on starting to smoke, and time category since stopping smoking. Regarding stopping smoking, three categories were recognised; current smokers and recent ex-smokers, medium term ex-smokers, and long term ex-smokers. The categories are defined in Table 1. There were 45 cases and 337 controls.

iii) As many as 15% of cases and 24% of controls did not reply to the question on monthly income. An analysis was carried out excluding these non-responders. There were 39 cases and 476 controls in the analysis.

iv) Regarding profession, 46% of cases and 56% of controls recorded themselves as pensioners with no details of their previous occupation. Furthermore, the pensioner group is closely confounded with age. An analysis was carried out excluding this group, and there remained 25 cases and 273 controls.

	AGE OF STOPPING SMOKING							
Age	< 25	25-29	30-34	35-39	40-49	50-59	60+	Current
35-39	3	2	2	1	–	–	–	1
40-49	3	3	2	2	1	–	–	1
50-54	3	3	3	3	2	1	–	1
55-64	3	3	3	3	2	1	1	1
65+	3	3	3	3	3	2	1	1

Table 1. Definition of categories:
1, current smokers and recent ex-smokers;
2, medium-term ex-smokers;
3, long term ex-smokers.

RESULTS

Overall, out of 46 lung cancer cases only 1 was a lifetime nonsmoker and the others were current smokers or ex-smokers. Of 625 controls as many as 282 were lifetime non-smokers. Thus there was a strong positive association between lung cancer and smoking and the overall odds ratio (relative risk) was found to be 36.99.

The analyses of log likelihood ratios are shown in Table 2. It is clear that there is a strong positive association between lung cancer and amount smoked, and a strong positive effect of age among the smokers. No difference was apparent between the sexes within age and smoking level. Risk was lower for medium term and long term ex-smokers than for current smokers anc

Source	Analysis I df. Deviance			Analysis II df. Deviance			Analysis III df. Deviance			Analysis IV df. Deviance		
Amount smoked	4	81.11	**	3	42.75	**	4	63.02	**	4	44.55	**
Age	4	23.58	**	4	39.73	**	4	20.47	**	3	30.88	**
Age start				3	3.15	n.s.						
Stop category				2	10.75	*						
Sex	1	0.99	n.s.	1	0.22	n.s.	1	1.33	n.s.	1	2.30	n.s.
Profession										9	16.32	(*)
Income							5	7.95	n.s.			
Nationality	1	0.07	n.s.									
Housebold size	4	3.09	n.s.									
Educational level	1	0.52	n.s.									
Region	4	6.86	n.s.									
Error	651	197.22		368	182.09		500	159.42		371	102.63	

Table 2: Four analyses of log likelihood ratios.

recent ex-smokers, and no case was a long term ex-smoker. There was no significant effect of age on starting to smoke.

The effect of profession, excluding pensioners, was almost significant, but no significant effect was found for income, region, nationality, household size, or level of studies. However, interpretation of these explanatory variables was complicated by data sparseness and by correlations amongst the variables.

DISCUSSION

The strong effects of amount smoked, age, and giving up smoking are consistent with what has been found in other populations (Anon., 1985). There was no significant effect of sex. Most of the cases were men, but the higher frequency of lung cancer among men may be attributed to more men smoking than women and those men smoking more cigarettes than women. There was no significant effect of age on starting to smoke.

These results, if taken at face value, have clear implications for public health. The great risk of lung cancer among smokers is confirmed. Women who smoke as much as men run as great a risk. The tendency for more young women to smoke (Anon., 1988) may be expected to lead to more cancer mortality over the coming decades. The fall in risk on stopping smoking is large. If all smoking now ceased, lung cancer mortality would fall to a low level in 10 to 15 years. Many smokers have not succeeded in giving up smoking despite several attempts. It is not known whether a reduction in the amount smoked by such persons would lead to a significant reduction in risk.

The effect of profession (excluding pensioners) was almost significant and there was a somewhat higher proportion of unskilled labourers among cases than among controls. The International Agency for Research on Cancer (Anon., 1987) has reviewed many exposures and circumstances and concluded that for 49 of them there was sufficient evidence of carcinogenicity in man. The following occupations and occupational exposures have been associated with lung cancer: aflatoxins, aluminium production, arsenic and arsenic compounds, asbestos, bis (chloromethyl) ether, hexavalent chromium compounds, coal gasification, coal tar pitches, coal tars, coke production, haematite mining (with radon exposure), iron and steel founding, sulphur mustard gas, nickel and nickel compounds, soot, talc (with asbestiform fibres), and vinyl chloride.

Other risk factors for lung cancer, in addition to those considered in the present study and the occupational exposures listed above, include: side stream tobacco smoke (reviews: Crawford, 1988; Überla, 1987), MOPP and other chemotherapy with alkylating agents (Anon.,1987), home radon exposure (Axelson et al., 1988), and pet birds (Holst et al., 1988). A familial tendency for lung cancer has been reported (Horwitz et al., 1988). Consumption of fruit and vegetables rich in vitamin C and β-carotene may have a protective effect (Fontham et al., 1988).

Despite the progress in the epidemiology of lung cancer and the current activity in the field, it is clear that many questions remain to be answered in further studies.

We are grateful to the "Ligue Luxembourgeoise contre le Cancer" for providing the data of the normal controls and to the "Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang, Luxembourg" for a grant support. The study has been presented at the "10th European Association for Cancer Research Congress" in Galway, Ireland in September 1989. (GAT.M.)

REFERENCES

ADENA M.A. and WILSON S.R. (1982)
Generalised Linear Models in Epidemiological Research: Case Cantrol Studies, The Intstat Foundation, Sydney.

ANON. (1989)
Causes de Décès 1988, Ministère de la Santé, Luxembourg.

ANON. (1988)
Le Tabac dans la Société Luxembourgeoise, Institut Luxembourgeois de Recherches Sociales et d'Etudes de Marché, Luxembourg.

ANON. (1987)
Overall Evaluations of Carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Supplement 7, International Agency for Research on Cancer, Lyon.

ANON. (1985)
Tobacco Smoking Monograph 38, International Agency for Research on Cancer, Lyon.

AXELSON O., ANDERSSON K.,DESAI G., FAGERLUND B.J., KARLSSON C. and WINGREN G. (1988)
Indoor radon exposure and active and passive smoking in relation to the occurance of lung cancer. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health, 14, 286-292.

BAKER R.J. and NELDER J.A. (1978)
The GLIM System Release 3, General Linear Interactive Modelling, Numerical Algorithms Group, Oxford.

BRESLOW N.E. and DAY N.E. (1980)
Statistical Methods in Cancer Research, Volume 1, The Analysis of Case Control Studies, International Agency for Research on Cancer, Lyon.

CRAWFORD W.A. (1988)
On the health effects of environmental tobacco smoke. Archives of Environmental Health, 43, 34-37.

DOLL R. and HILL A.B. (1950)
Smoking and carcinoma of the lung: A preliminary report. British Medical Journal, ii, 739-748.

DOLL R. and PETO R. (1981)
The Causes of Cancer, Oxford Medical Publications.

FONTHAM E.T.H., PICKLE L.W., HAENSZEL W., CORREA P., LIN Y. and FALK R.T. (1988)
Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. Cancer, 62, 2267-2273.

HOLST P.A., KROMHOUT D. and BRAND D. (1988)
For debate: pet birds as an independent risk factor for lung cancer. British Medical Journal, 297 1319-1321.

HORWITZ R.I., SMALDONE L.F., and VISCOLI C.M. (1988)
An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women. Archives of Internal Medicine, 148, 2609-2612.

ÜBERLA K. (1987)
Lung cancer from passive smoking: hypothesis or convincing evidence? International Archives of Occupational and Environmental Health, 59, 421-427.

WYNDER E.L. and GRAHAM E.A. (1950)
Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. Journal of the American Medical Association, 143, 329-336.

Les Syndromes Myélodysplasiques

S. MEYER, F. RIES, et M. DICATO

**Département d'hématologie-cancérologie
Centre Hospitalier de Luxembourg
L-1210 Luxembourg**

I INTRODUCTION

Comparés aux leucémies aiguës, les critères morphologiques et cliniques des syndromes myélodysplasiques (MDS) sont nettement moins bien reconnus et acceptés. Durant les trente dernières années, des désordres hématologiques divers ont été décrits, dont un nombre variable évolue en leucose aiguë. La terminologie appliquée est disparate: «anémie sidéroblastique», «anémie réfractaire (avec/sans excès de blastes)», «syndrome préleucémique». Le dernier terme est certainement peu approprié, car il ne peut être attribué que rétrospectivement au moment de la phase leucémique, dont on sait aujourd'hui qu'elle n'est ni nécessaire, ni constante au cours de l'évolution naturelle de ces pathologies. (1, 7)

Durant les années 70 et 80, la FAB (French-American-British cooperative group) a revu un nombre important de cas, afin de définir des critères morphologiques pour la classification des syndromes myélodysplasiques. Dans cette classification furent exclus les anémies sidéroblastiques congénitales, les MDS secondaires induits par des substances cytostatiques et toxiques (INH, alcool), et les MDS associés à des déficits vitaminiques (vit. B12 et acide folique). (27)

Les MDS atteignent le système hématopoiétique en entier; Raskind en 1984 (6) a montré chez un patient atteint d'une MDS et hétérozygote pour la glucose –6– phosphate-déshydrogenase (G-6PD) que les érythrocytes, les plaquettes, les neutrophiles et les cellules nucléées médullaires exprimaient tous un seul et même isoenzyme G-6PD. L'anomalie cellulaire des MDS semble se situer au niveau de la cellule souche pluri-

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 29 - N° 1/1990

potente. En effet, la présentation clinique habituelle des MDS est celle d'un patient âgé (50 ans) présentant une pénie isolée d'une des trois lignées ou plus fréquemment une pancytopénie modérée associée ou non à une monocytose relative. Les causes cliniques d'insuffisance médullaire sont exclues et le médullogramme est toujours normo- ou hypercellulaire avec des degrés variables mais constants de dysmorphisme. Par définition sont exclues des MDS les moelles hypocellulaires avec ou sans foyer blastique ainsi que les leucoses aiguës hypocellulaires. Là où la moelle a été examinée par une résonance magnétique nucléaire, tout nous laisse croire que la distribution géographique de la moelle est tout à fait différente des données classiques de la littérature, un certain nombre de patients présentant en résonance magnétique des foyers franchement aplasiques. (19)

II CRITERES MORPHOLOGIQUES

A) *La dysérythropoïèse* comprend des sidéroblastes dont on définit trois types: type I, présence de 1-5 granulations, type II, 5-10 granulations, type III, multiples granulations, formant en microscopie électronique un anneau autour du noyau. Les granulations correspondent à des inclusions ferriques intra-mitochondriales. Par ailleurs, on retrouve des corps de Howell-Jolly, des cellules pluri-nucléées et une basophilie intense.

B) *La dysmégacaryocytopoïèse* fait apparaître des mégacaryocytes de petite taille ou/et multi-nucléés. Plus rarement, le nombre absolu est diminué. Dans le sang périphérique, une anisocytose plaquettaire, des plaquettes géantes et des inclusions granuleuses denses sont courantes.

C) *La dysgranulocytose* donne classiquement l'anomalie de pseudo-Pelger-Huet, c'est-à-dire une hypogranulation et hyposegmentation des neutrophiles avec densification importante de la chromatine. En cas de monocytose absolue, des cellules hybrides entre monocytes et myélocytes, les paramyéloblastes sont mises en évidence par des colorations enzymatiques spécifiques.

D) *L'histologie sur la biopsie osseuse* permet de juger du degré de fibrose médullaire, plus fréquemment associée aux MDS secondaires. Des amas de précurseurs blastiques anormaux intra-médullaires ont une valeur pronostique quant à la survie des patients. (5) L'imagerie par résonance magnétique semble donner des données complémentaires qui dans des séries plus importantes devront trouver leur place dans la description des syndromes myélodysplasiques.

E) *Le pourcentage en blastes* au niveau médullaire: il est difficilement appréciable en cas d'éythroblastose marquée (diagnostic différentiel entre leucémie non lymphoblastique aiguë – M6 et MDS) –

III CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

Type I: Anémie réfractaire (RA)

Le terme réfractaire a été attribué jadis à des anémies ne réagissant ni à des suppléments ferriques, ni aux apports en vitamine B12 et/ou acide folique. D'après des séries récentes, 91% des patients atteints présentent une leucopénie (< 3.900)) et une thrombopénie (< 130.000) associées; ces deux critères ne sont cependant pas pris en considération. La moelle est hypercellulaire les sidéroblastes rares, les blastes peu nombreux (< 5% pour la moelle, < 1% en périphérie). La dysérythropoïèse est présente.

Type II: Anémie réfractaire avec sidéroblastes (RA-S)

Le nombre de sidéroblastes médullaires dépasse 15% des cellules nucléées, la présentation en amas n'est pas rare. Les leuco- et thrombopénies associées sont nettement plus rares, environ 12% des patients. Les types I et II ont des taux de ferritine élevés.

Type III: Anémie réfractaire avec excès de blastes (RAEB)

Les blastes (inclus les promyélocytes) représentant entre 5 et 20% des cellules de la moelle, restent rares (5%) dans le sang. La dysmyélopoïèse est marquée, les pancytopénies courantes.

Type IV: Leucémie myélomonocytaire chronique (CMML)

L'inclusion de cette pathologie a été motivée par la présence de tous les critères de dysmyélopoïèse repris ci-dessus. Par ailleurs, on note une monocytose médullaire et périphérique (lysozyme sérique et urinaire augmentée); le nombre de blastes est varia-

ble, mais inférieur à 20%. Ce type de MDS se rencontre plus fréquemment chez des personnes jeunes.

Type V: Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (RA-EB-t)

Les critères sont identiques pour les types I et II, mais le nombre de blastes sanguins dépasse 5 à 10% et de blastes médullaires 20%. Des corps d'Auer ont été décrits chez quelques patients, le passage en leucose aiguë est fréquent. (4)

IV Anomalies chromosomiales dans les MDS

Chez des patients atteints de MDS primaire, des anomalies caryotypiques des cellules médullaires sont retrouvées dans 40-70% selon les séries; ceci est moins fréquent que dans les leucémies aiguës non lymphoblastiques (LANL) de novo (70-95%). De plus, les anomalies typiques des LANL, à savoir la t (15; 17) de la LANL-M3, la t (8; 21) de la LANL-M4 et la t (16; 16) de la LANL-M5 ne sont pas retrouvées. Pour les MDS, les modifications les plus fréquentes sont la délétion (5q) (8), la del (7q) et la trisomie 8 retrouvées isolées ou en association (tableau II). Le syndrome 5q– se retrouve chez des femmes âgées de plus de 50 ans dont approximativement 65% présentent une MDS de type I ou II. La délétion 5q– (q13, q33) est la plus fréquente (75% des cas). (8) Les analyses récentes ont permis de localiser au bras q du chromosome 5 les gènes codant pour GM-CSF, IL-3 (multi–CSF), Il–4, CSF–1 et le récepteur CSF–1. Les gènes codant pour l'érythropoiétine et le facteur chimiotactique des neutrophiles se localisent au chromosome 7 (10).

Tableau I (récapitulatif)

Type	blastes (sang)	blastes (moelle)	sidéroblastes	monocytes	dyspoièse
I-RA	1%	5%	15%	normal	+
II-RA-S	1%	5%	15%	normal	–
III-RAEB	5%	5-20%	variable	normal	++
IV-CMML	1%	1-20%	variable	augmenté	+
V-RAEB-t	5-10%	20-30%	variable	variable	++

Tableau II

(Altérations uniques les plus fréquentes)	
–7	–5
8	del (5q)
del (5) (q13 q33)	del 12p
del 7q	+8
del 11q	+21

La présence d'anomalies chromosomiales en soi ne semble pas interférer avec la survie médiane des patients mais bien pour l'évolution en leucose aiguë. (9) Les anomalies chromosomiales retrouvées pour des MDS induites (post-chimiothérapie) sont souvent multiples et complexes et intéréssent dans la moitié des cas les chromosomes 5 et 7.

V PRONOSTIC ET ÉVOLUTION NATURELLE DES MDS

MUFTI et al. ont suivi 141 patients atteints de MDS durant 4 à 132 mois; l'évaluation a été effectuée 4 mois après l'inclusion du dernier malade. (11)


De l'influence
des pollens
sur le comportement
des allergiques
TRILUDAN®
terfénadine
L'anti-histaminique non sédatif,
à action rapide
Merrell Dow

				Causes de décès		
	survie (mois)	en vie (en %)	LANL (%)	hémorr. (%)	infect. (%)	autres (%)
I-RA	32	38	11	15	21	15
II-RAS	76	60	5	5	5	25
III-RAEB	10,5	16	28	8	44	4
IV-CMML	22	61	13	0	13	13
V-RAEB-t	5	9	55	18	18	0

Les facteurs défavorables au moment du diagnostic furent: le type de MDS (pourcentage de blastes), les cytopénies associées et les anomalies caryotypiques (8).

Tricot et al. ont développé un modèle reprenant les différentes évolutions de 46 patients (12) (13):

A (48%): maladie stable, pourcentage de blastes constant et faible, un tiers présentant des anomalies chromosomiales mais pas de changements en cours d'évolution.

B (28%): progression très rapide vers une leucose aiguë après une évolution plus ou moins longue stable; tous présentent des anomalies caryotypiques nouvelles.

C (24%): progression lente et augmentation progressive du pourcentage de blastes, aucun changement caryotypique, évolution progressive vers la leucose.

VI POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES – RÉSULTATS

Les MDS sont des maladies fatales avec une survie à 5 ans ne dépassant pas 10%; de ce qui précède, on note que les types I et II (RA et RA-S) sont de meilleur pronostic et d'évolution moins fréquente en leucose aiguë. En ce qui concerne les moyens thérapeutiques, on distingue les chimiothérapies et les agents inducteurs de différenciation.

A. Chimiothérapies:

Les chimiothérapies aplasiantes (antileucémiques) comprenant les anthracyclines et l'ARA-C se sont avérées peu efficaces avec des rémissions brèves dans 20% des cas pour les RAEB-t. Des monothérapies par l'hydroxyurée, la 6-mercaptopurine, le busulfan et autres ont pu diminuer les besoins transfusionnels temporairement mais leur impact sur la survie est nul (17).

B. Agents inducteurs de la différenciation:

– ARA-C faible dose (5-25 mg/m²/jour
Les doses faibles en ARA-C se sont avérées peu efficaces (15-20% des réponses) avec des rémissions brèves. Par contre, la toxicité médullaire est forte avec aggravation des cytopénies préexistantes et un taux de complications fatales de l'ordre de 20%. Le rôle différenciateur de l'ARA-C in vivo est mis en doute par certains.

– Les acides rétinoïques sont capables d'induire in vitro une différenciation sur des cellules leucémiques. D'après des études randomisées, il n'existe pas de différence quant à l'amélioration hématologique et la survie entre les groupes de contrôle et les patients traités.

– La 5-Azacitidine et la vitamine D3, tous deux capables d'induire une différenciation in vitro, sont en cours d'investigation pour les patients atteints de MDS. (14)

– Le GM-CSF recombinant (granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor) a été évalué auprès de 8 patients. Les résultats furent favorables avec amélioration notable de la thrombo-leucopénie (16); reste à voir quel est le pouvoir stimulateur sur les cellules tumorales et l'accélération possible de la maladie.

– Un nouveau produit dérivé des antracyclines, l'idarubicine, qui a l'avantage de pouvoir être administré par voie orale, est actuellement en investigation dans les MDS avec excès de blastes. Les résultats préliminaires sont encourageants. Il faudra probablement encore 2 ans pour disposer des résultats comparatifs sur la survie des patients traités.

– L'hétérogreffe de moelle est jusqu'à ce jour le seul traitement curatif possible; la greffe de moelle devrait être envisagée pour tout patient de moins de 50 ans où un donneur HLA compatible est disponible (18).

En conclusion, en analysant les études randomisées, on peut affirmer qu'aucune mesure thérapeutique ne s'est montrée supérieure quant à la survie, aux mesures purement palliatives, c'est-à-dire transfusions en culots sanguins et traitement des infections. La transfusion plaquettaire n'est conseillée qu'en présence d'hémorragies actives, vu le rendement médiocre à long terme par la survenue rapide d'anticorps anti-plaquettes lors de transfusions répétitives. Des donneurs HLA identiques ou proches sont préférables.

VII RÉFÉRENCES

1. BENNET, J.M.: Classification of myelodysplasic syndromes. Clinics in Haemat.: 1986, 15: 909-924.
2. BOTTOMLEY, SS: Sideroblastic anemia. Clinics in Haemat.: 1982, 11: 389-409.
3. TRICOT G., MECUCCI C., VAN DEN BERGHE H.: Annotation – evolution of MDS, British J. of Haemat.: 1986, 63: 609-614.
4. WEISDORF D.J., OKEN M.M., JOHNSON G.J. et al.: Auer rod positive MDS. Am. J. of Haemat.: 1981, 11: 397-402.
5. SULTAN C., SIGAUX F., IMBERT M. et al.: Acute myelodysplasia with myelofibrosis. British J. of Haemat.: 1981, 57: 781-787.
6. RASKIND, W.H., TIRUMALI N., JACOBSON R. et al.: Evidence for multistep pathogenesis of a MDS. Blood: 1981, 57: 781-787.
7. KOEFFLER H.P., GOLDIE D.W.: Human preleukemia. Ann. Int. Med.: 1980, 93: 347-353.
8. VAN DEN BERGHE H., VERMOELEN K., MECUCCI C. et al.: The 5q–anomaly. Cancer, Genet. Cytogenet.: 1985, 17, 189-255.
9. BENITEZ J., CARBONELLI F., FAYOS J.S. et al.: Karyotypic evolution in patients with MDS. Cancer Genet. Cytogenet.: 1985, 16: 157-187.
10. KERE J., RUUTU T., DE LA CHAPELLE A.: Monozomy 7 in MDS. N. Engl. J. Med. 1987, 316: 499-503.
11. MUFTI G.J., STEVENS J.R., OSCIER D.G. et al.: MDS: a scoring system with prognostic significance. British J. of Haemat.: 1985, 59: 425-433.
12. TRICOT G., BOOGAERTS M.A., DE WOLF-PERTERS C. et al.: MDS, different evolution pattern on based sequential morphological and cytogenetic investigations. British J. of Haemat.: 1985, 59: 659-670.
13 TRICOT G.: Pronostic factors in MDS. British J. of Haemat.: 1985, 60: 19-32.
14. KOEFFLER H.P., HIRZI R., ITRI L. et al.: s. 25 DIHYDRO D3 in vivo and in vitro effects on human preleukemic cells. Cancer Treat. Rep. 69: 1399-1407.
15. KOEFFLER H.P., HEITZAN D., MERTELSMANN R. et al.: Randomised study of 13 – cis retinoic acid versus placebo in MDS (Blood, in press).
16. VADHAN-RAY S., KEATING M., LEMAISTRE A. et al.: Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in MDS. N. Engl. J. Med. 1987, 317: 1545-1552.
17. ARMITAGE JO, DICK F.R., NEEDLEMAN S.W. et al.: Effect of chemotherapy for MDS. Cancer Treat. Rep. 1981, 65: 601-605.
18. APPELBAUM FR., STORB R., RAMBERG R.E. et al.: Treatment of preleukemic syndromes with marrow transplantation. Blood, 1987, 69: 92-96.
19. DICATO M., KURDZIEL J.C., DONDELINGER R., RIES F.: Magnetic Resonance Imaging in Myelodysplasic Syndromes (in press).

Traumon-Therapieprinzipien

3 x erfolgreich gegen stumpfe Traumen

Traumon + Eis

= Konzentrierte Wirksamkeit. Weniger Verletzungs-Komplikationen. Begrenzung des Gewebeschadens.

Traumon + Strom

= Schnelle Resorptionen von Ergüssen und Hämatomen durch beschleunigte Penetration.

Traumon + Tape

= Moderne Verbandtechnik für stumpfe Traumen. Schneller Symptom-Rückgang. Kurze Therapiedauer.









Bei Prellungen, Zerrungen, Verstauchungen

Traumon Gel: Zusammensetzung: 1 g Gel enthält 100 mg Etofenamat. Indikationen: Sportverletzungen wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen, Weichteilrheumatismus, Lumbago, Ischialgie, Tendovaginitis, Bursitis, Weichteilaffektionen bei Arthrosen und Spondylosen. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Etofenamat, Flufenaminsäure, andere nichtsteroidale Entzündungshemmer und Propylenglykol. Schwangerschaft, Stillzeit, Säuglinge und Kleinkinder. Nebenwirkungen: Selten Hautrötungen bzw. sehr selten allergische Hautreaktionen, die sich nach Absetzen rasch zurückbilden. Handelsformen: Traumon Gel 40 g; Traumon Gel 100 g
Apothekenpflichtig

Stand: Januar 1990

TROPON
TROPON ARZNEIMITTEL KÖLN

Für Luxembourg: Integral S. A., 5, Rue Christophe-Plantin, Téléphone 48.56.56

Une étude épidémiologique de l'hypercholestérolémie au Grand-Duché de Luxembourg

G. MICHEL[1] et
A. BOUCKAERT[2].

[1] **Département d'Endocrinologie**
Centre Hospitalier
4, rue E. Barblé
L-1210 Luxembourg
[2] **Service de Mathématiques Appliquées**
Université Catholique de Louvain
72, av. E. Mourier
B-1200 Bruxelles

L'hypercholestérolémie est considérée actuellement comme le premier facteur de risque de l'athérosclérose coronarienne. La corrélation entre cholestérol et surtout cholestérol des LDL et complications cardiovasculaires ischémiques est positive et démontrée par de nombreuses études épidémiologiques[1/3/4]. Par contre, la corrélation entre cholestérol des HDL et troubles cardiovasculaires ischémiques est négative: plus le cholestérol des HDL est élevé, moins les complications athérosclέreuses sont fréquentes.[2]

D'autre part, des études de prévention montrent une diminution du risque, si le cholestérol-LDL diminue; la plus importante d'entre elles, celle des Lipid Research Clinics a montré que pour une diminution du cholestérol total de 1% le risque coronarien diminue de 2%.[5]

Au moment de la commercialisation au Luxembourg d'un nouveau dérivé du clofibrate, le ciprofibrate (HYPERLIPEN), nous avons entrepris avec l'aide de 16 médecins luxembourgeois une étude comportant deux volets: un volet épidémiologique tentant d'établir certaines données sur une population de patients consultants pour hypercholestérolémie et un volet thérapeutique testant l'efficacité de cette médication.

Le ciprofibrate est un fibrate comportant un radical dichlorocyclopropyle. Des expériences pratiquées chez l'animal et chez le volontaire sain montrent que ce produit est bien toléré en administration chronique. Il est dépourvu d'effets mutagène ou carcinogène. Sa demi-vie plasmatique chez l'homme est de 17 heures. C'est surtout cette caractéristique qui lui donne une place particulière dans la thérapeutique puisqu'il suffit d'une prise par jour pour le traitement de l'hyperlipidémie.

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 35 – N° 1/1990

Comme les autres fibrates, le ciprofibrate inhibe la synthèse des lipoprotéines du type VLDL et accélère leur catabolisme. Le taux de LDL est également réduit sous ce traitement, par diminution de la concentration en VLDL. Enfin, le ciprofibrate inhibe la synthèse du cholestérol mais cette inhibition ne s'accompagne pas d'une accumulation compensatoire de précurseurs athérogènes du cholestérol.

PATIENTS ET METHODES

113 patients hypercholestérolémiques furent recrutés par 17 médecins généralistes ou spécialistes dans l'ensemble du pays. Pour chaque patient un questionnaire fut rempli par le médecin avant la mise en route du traitement par le ciprofibrate.

Les questions portaient sur les antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires, sur l'usage ou non du tabac, l'existence ou non de surpoids, d'une hypertension artérielle, d'un diabète, d'une hyperuricémie, sur le degré d'activité physique, sur la consommation ou non de certains aliments, comme les sucres simples, le beurre ou les graisses animales ainsi que l'alcool.

Les données du laboratoire (cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol) permettaient de classer les hyperlipidémies en forme mixte avec cholestérol et triglycérides élevés ou en hypercholestérolémies pures.

Le ciprofibrate a été administré pendant deux mois à la dose de 100 mg/jour en une prise unique orale à cet échantillon de patients.

Par des méthodes statistiques, test du chi carré et test-t de Student, des corrélations ont été étudiées entre certains facteurs épidémiologiques ou alimentaires et l'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycéridémie. Pour l'étude de l'efficacité du ciprofibrate, le test-t de Student a été utilisé.

1. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE: RESULTATS:

Le groupe des 113 patients comportait 63 femmes et 50 hommes; l'âge moyen de l'échantillon était de 56,2 ans avec des extrêmes de 35 et 73 ans et un écart type de 9 ans.

Certaines données cliniques sont résumées dans le tableau 1.

On voit donc par exemple que 27% consomment au moins un paquet de cigarettes/jour avec une consommation modale de 40 cigarettes/jour. Le poids moyen de l'ensemble de l'échantillon était de 75 kg avec un écart type de 12 kg. L'excès de poids atteignait 9 kg en moyenne avec un écart type de 16 kg.

En ce qui concerne l'activité physique, il apparaît que 29/50 hommes et 40/63 femmes sont sédentaires, soit au total 61% de l'ensemble du groupe.

Les examens de laboratoire ont permis d'identifier le type d'hyperlipidémie. L'analyse des résultats a permis de retrouver 63 patients sur les 113 avec hyperlipidémie mixte (cholestérol total supérieur à 250 mg/dl et triglycérides supérieurs ou égaux à 150 mg/dl) et 43 patients avec hypercholestérolémie pure (taux de cholestérol total supérieur à 250 mg/dl et taux de triglycérides inférieur à 150 mg/dl). Il n'y avait pas de type IV c'est-à-dire d'hypertriglycéridémie pure, puisque les patients étaient recrutés à partir

Tableau 1:

Données	Hommes	Femmes	Total
Antécédents familiaux	16 (32%)	20 (31,7%)	36 (31,8%)
Antécédents personnels	30 (60%)	35 (55,5%)	65 (57,5%)
(dont angor/infarctus)	26	22	48
Tabagisme (≥ 1 pq/jour)	19 (38%)	12 (19 %)	31 (27,4%)
Surpoids	27 (54%)	26 (41,2%)	53 (46,9%)
Hypertension artériel.	13 (26%)	24 (38 %)	37 (32,7%)
Diabète	10 (20%)	5 (7,8%)	15 (13,2%)
Uricémie élevée	18 (36%)	5 (7,9%)	23 (20,3%)

DENOMINATION

MEVACOR® MEVACOR®

(lovastatinum, MSD) comprimés à 20 mg — (lovastatinum, MSD) comprimés à 40 mg

TITULAIRE D'ENREGISTREMENT

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Chaussée de Waterloo 1135
1180 BRUXELLES
TEL : 02/373.42.11

COMPOSITION

Lovastatinum 20 mg - Lactosum - Maydis amyl. pregel. - Cellulos. microcr. - Magnesii stearas - Butylhydroxyanisolum - Indigotinum E132 alum. lacca q.s. pro tabl. compr. una.

Lovastatinum 40 mg - Lactosum - Maydis amyl. pregel. - Cellulos. microcr. - Magnesii stearas - Butylhydroxyanisolum - Indigotinum E132 alum. lacca - Quinoleini flavus E 104 alum. lacca q.s. pro tabl. compr. una.

FORMES, VOIES D'ADMINISTRATION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés sécables à 20 mg de lovastatine, MSD, pour administration par voie orale ; emballage de 28 comprimés.

Comprimés sécables à 40 mg de lovastatine, MSD, pour administration par voie orale ; emballage de 28 comprimés.

INDICATIONS

Les hypercholestérolémies difficiles à traiter pour lesquelles un traitement diététique a un effet insuffisant.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Le patient recevra un régime hypocholestérolémiant standard avant de recevoir du MEVACOR et poursuivra ce régime au cours du traitement par MEVACOR.

Posologie chez l'adulte : selon les cas habituellement 20 à 80 mg administrés en une fois le soir.

La dose initiale habituelle est de 20 mg/jour en une prise au cours du repas du soir.

Le MEVACOR administré une fois par jour, au cours du repas du soir s'est avéré plus efficace que l'administration d'une dose identique au cours du repas matinal, peut-être en raison du fait que le cholestérol est essentiellement synthétisé pendant la nuit.

Les adaptations posologiques, si nécessaire, se feront à intervalles de 4 semaines minimum jusqu'à une dose maximale de 80 mg/jour en une prise avec le repas du soir ou en deux prises avec le repas du matin et du soir. Les prises biquotidiennes sont légèrement plus efficaces que la prise quotidienne unique.

Pour les patients prenant des immunosuppresseurs en même temps que la lovastatine, la dose maximale recommandée est de 20 mg/jour (voir 'Précautions particulières, Effets musculaires').

La posologie de MEVACOR sera diminuée si la valeur de LDL-cholestérol devient inférieure à 75 mg/100 ml (1,94 mmol/L) ou si le cholestérol sérique total devient inférieur à 140 mg/100 ml (3,6 mmol/L).

Traitement concomitant

MEVACOR est efficace utilisé seul ou en association avec des chélateurs des acides biliaires.

Posologie dans l'insuffisance rénale

Etant donné que le MEVACOR ne subit pas d'excrétion rénale significative, il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie chez les patients en insuffisance rénale.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants de ce produit.
- Maladie hépatique évolutive ou persistance inexpliquée de transaminases élevées.
- Grossesse et lactation (voir également les paragraphes spécifiques).

EFFETS INDESIRABLES

Le MEVACOR est généralement bien toléré ; la plupart des effets indésirables étaient peu sévères et de nature transitoire.

Au cours des études cliniques contrôlées, les effets indésirables survenant à une fréquence de plus de 1 %, et pour lesquels la responsabilité du médicament était considérée comme possible, probable ou certaine, étaient : flatulence, diarrhée, constipation, nausées, dyspepsie, céphalées, éruptions cutanées et douleurs abdominales. Les patients recevant un agent de contrôle avaient une incidence d'effets indésirables gastrointestinaux égale ou supérieure.

D'autres effets secondaires observés chez 0,5 à 1,0 % des patients consistaient en : fatigue, prurit, bouche sèche, insomnie, troubles du sommeil et dysgueusie.

Une neuropathie périphérique a été observée chez un patient, mais une relation de cause à effet avec MEVACOR n'est pas certaine. Les potentiels évoqués visuels, des mesures de conduction nerveuse et une électromyographie chez plus de 30 patients sous MEVACOR n'ont apporté aucun argument en faveur d'un effet neurotoxique.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Une augmentation nette et persistante des transaminases a été rarement rapportée (voir 'Précautions Particulières'). Les anomalies des tests hépatiques ont été généralement modérées et transitoires. On a rapporté des augmentations de la créatine phosphokinase (CPK) (provenant de la fraction non-cardiaque des CPK). Celles-ci étaient généralement modérées et transitoires, des élévations nettes étant rarement rapportées (voir 'Précautions Particulières/Effets musculaires').

PRECAUTIONS PARTICULIERES

Effets au niveau du foie

Dans des études cliniques une élévation marquée des transaminases (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) s'est produite chez quelques patients habituellement entre 3 et 12 mois après le début du traitement au MEVACOR mais ne s'accompagnait ni d'ictère ni d'aucun autre signe ou symptôme clinique. Rien ne suggérait une hypersensibilité. Une biopsie hépatique a été effectuée chez un de ces patients et a montré une hépatite focale modérée.

Parmi ces patients, certains avaient des anomalies au niveau des tests de la fonction hépatique avant le traitement par lovastatine et/ou consommaient des quantités importantes d'alcool. Chez les patients où le médicament a été interrompu ou arrêté en raison d'une augmentation des transaminases, y compris le patient qui a subi une biopsie hépatique, le taux des transaminases a régressé lentement jusqu'au taux antérieur au traitement.

Il est recommandé de tester les transaminases avant de commencer le traitement puis toutes les 4 à 6 semaines au cours des 12 premiers mois de traitement par MEVACOR et régulièrement par la suite, en particulier chez les patients qui ont une anomalie des tests hépatiques et/ou consomment des quantités importantes d'alcool.

S'il se produit une augmentation du taux des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale, il conviendra de peser les risques potentiels qu'entraînerait la poursuite du traitement avec les bénéfices attendus. Les transaminases seront rapidement contrôlées et si leur augmentation persiste ou progresse, le traitement sera arrêté.

Comme c'est le cas avec d'autres agents hypolipémiants, on a rapporté des élévations modérées (moins de 3 fois la limite supérieure de la normale) des transaminases au cours de traitements par MEVACOR (voir 'Effets indésirables'). Ces modifications sont apparues rapidement après le début du traitement par MEVACOR et étaient habituellement transitoires et non accompagnées de symptômes. L'interruption du traitement ne s'est pas avérée nécessaire.

Le médicament sera utilisé avec précaution chez des patients ayant des antécédents de pathologie hépatique. Une pathologie hépatique évolutive est une contre-indication à l'usage du MEVACOR (voir 'Contre-indications').

Effets au niveau des muscles

Des élévations modérées et transitoires des taux de créatine phosphokinase (CPK), ont été fréquemment rencontrées chez les patients prenant de la lovastatine, mais n'ont eu en général aucune répercussion clinique. Des myalgies ont également été associées au traitement à la lovastatine.

Des cas de rhabdomyolyse se sont présentés dans de rares cas et cette éventualité doit être envisagée chez tout patient se plaignant de myalgies diffuses, de douleurs musculaires et/ou présentant une élévation marquée des CPK (10 fois la limite supérieure de la normale). Chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque et qui recevaient un traitement immunosuppresseur comprenant de la cyclosporine en même temps que de la lovastatine on a rapporté des rhabdomyolyses sévères ayant entraîné secondairement une insuffisance rénale aiguë. Le traitement par la lovastatine sera arrêté en cas d'élévation marquée des CPK et un traitement adéquat sera instauré.

La plupart des patients ayant développé une myopathie étaient sous traitement immunosuppresseur comprenant de la cyclosporine, recevaient en même temps un traitement au gemfibrozil ou recevaient de la niacine (acide nicotinique) aux doses hypolipémiantes. Dans des études cliniques environ 30 % des patients sous traitement immunosuppresseur comprenant de la cyclosporine, ont développé une myopathie dans l'année suivant le début du traitement à la lovastatine ; les valeurs correspondantes pour le traitement concomitant au gemfibrozil et à la niacine étant respectivement de 5 et 2 %.

On ignore si le même phénomène se produit avec l'emploi concomitant de la lovastatine et d'autres fibrates. C'est la raison pour laquelle il faut considérer soigneusement les risques et les bénéfices de l'emploi concomitant de la lovastatine et de produits immunosuppresseurs, de fibrates ou de niacine à des doses hypolipémiantes.

Chez six patients ayant subi une transplantation cardiaque et qui recevaient un traitement immunosuppresseur (comprenant de la cyclosporine) en même temps que de la lovastatine à la dose de 20 mg/jour, la moyenne des taux plasmatiques des métabolites actifs dérivés de la lovastatine était 4 fois plus élevée que les taux prévus. Dans ce groupe la réponse thérapeutique était également proportionnellement plus importante, compte tenu de la posologie utilisée.

Etant donné qu'il existe apparemment une relation entre l'augmentation des taux plasmatiques des métabolites actifs dérivés de la lovastatine et la myopathie, la posologie journalière des patients sous immunosuppresseurs ne dépassera pas 20 mg/jour (voir 'Posologie et Mode d'Emploi').

Même à cette posologie les bénéfices et les risques de l'emploi de la lovastatine chez des patients sous traitement immunosuppresseur devront soigneusement être évalués.

Il faudra envisager l'interruption du traitement avec la lovastatine chez tout patient ayant un facteur de risque prédisposant au développement d'une insuffisance rénale en cas de rhabdomyolyse, tel que : infection aiguë sévère, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques sévères et convulsions non contrôlées.

On devra conseiller aux patients de rapporter le plus vite possible des douleurs musculaires inexpliquées, une sensibilité ou faiblesse musculaire, particulièrement si celles-ci sont accompagnées de malaises ou de fièvre.

Examens ophtalmologiques

On a observé lors des études cliniques une incidence élevée d'anomalies du cristallin, avant l'administration de lovastatine aux patients. Dans ces études il y avait à la fois des augmentations et des diminutions de la prévalence des opacités rapportées, peut-être dues à la nature subjective de l'examen à la lampe à fente.

Des 431 patients examinés à la lampe à fente durant le traitement à la lovastatine, 34 présentaient des opacités lors de l'examen final (5 - 15 mois après le début du traitement) qui n'étaient pas présentes avant traitement. Inversement, 45 patients présentaient des opacités lors de l'examen avant traitement et ne les avaient plus lors de l'examen final.

OPACITES DU CRISTALLIN

Nombre de Patients	Avant traitement (%)	Nouvelles opacités	Opacités disparues	Examen final (%)
431	147 (34,1%)	34	45	136 (31,6 %)

Ces données ne sont pas suggestives d'un effet indésirable de la lovastatine sur le cristallin humain. Néanmoins, vu la prévalence élevée au cours des études d'anomalies du cristallin chez les patients avant traitement, ceux qui suivent un traitement à la lovastatine doivent subir un examen ophtalmologique avant ou peu après le début du traitement. La fréquence des contrôles ultérieurs sera déterminée individuellement.

Usage pédiatrique

Il n'a pas été effectué d'études démontrant l'efficacité et l'innocuité du médicament chez l'enfant.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Chez les patients présentant cette affection rare, qu'est l'hypercholestérolémie familiale homozygote, le MEVACOR s'est avéré moins efficace peut-être parce que ces patients n'ont pas de récepteurs LDL fonctionnels. Le MEVACOR est davantage susceptible de provoquer une augmentation des transaminases (voir 'Effets indésirables') chez ces patients homozygotes.

Hypertriglycéridémie

Le MEVACOR n'a qu'un effet hypotriglycéridémiant modéré et n'est pas indiqué lorsque l'hypertriglycéridémie est l'anomalie majeure (c-à-d dans les hyperlipémies de type I, IV et V)

GROSSESSE ET LACTATION

Grossesse

Le MEVACOR est contre-indiqué pendant la grossesse.

L'athérosclérose est un processus chronique et l'arrêt de médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse n'a que peu d'impact sur l'effet d'un traitement au long cours d'une hypercholestérolémie primaire. De plus, le cholestérol et d'autres produits dérivés du cholestérol sont des facteurs essentiels au développement fétal, y compris la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires. En raison de l'activité des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase telles que le MEVACOR sur la synthèse du cholestérol et potentiellement d'autres molécules dépendant de la biosynthèse du cholestérol, le MEVACOR peut provoquer des dommages au foetus lorqu'il est administré à une femme enceinte.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du MEVACOR chez la femme enceinte (voir 'Contre-indications').

Le MEVACOR ne sera administré chez les femmes en âge de procréation que si le risque de grossesse est pratiquement nul. Si une telle patiente devait devenir enceinte au cours d'un traitement par MEVACOR, ce médicament sera immédiatement arrêté et on expliquera à la patiente les dangers potentiels encourus par le foetus.

Lactation

On ignore si le MEVACOR est excrété dans le lait de femme. Etant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait de femme et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves résultant du MEVACOR chez l'enfant nourri au sein, les femmes prenant du MEVACOR n'allaiteront pas leur enfant (voir 'Contre-indications').

INTERACTIONS

Immunosuppresseurs, gemfibrozil, niacine (acide nicotinique) : voir 'Précautions Particulières, Effets musculaires'.

Dérivés coumariniques

Lorsque la lovastatine et les anticoagulants coumariniques sont administrés concomitamment, le temps de prothrombine peut augmenter chez certains patients. Chez les patients prenant des anticoagulants le temps de prothrombine sera mesuré avant de commencer le traitement à la lovastatine et par la suite aux intervalles habituellement recommandés dans le traitement des patients sous anticoagulants coumariniques.

Antipyrine

L'antipyrine est le modèle utilisé pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique microsomal hépatique (le système cytochrome P450). Etant donné que le MEVACOR n'a aucun effet sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'antipyrine, on ne s'attend pas à des interactions avec d'autres médicaments via ce mécanisme.

Propranolol

Chez des volontaires sains, on n'a pas noté d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative lors de l'administration concomitante d'une dose unique de MEVACOR et de propranolol.

Digoxine

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie, l'administration conjointe de MEVACOR et de digoxine s'est avérée sans effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine.

Autres traitements concomitants

Au cours des études cliniques, le MEVACOR a été utilisé en même temps que des bêta-bloquants, des inhibiteurs du flux calcique, des diurétiques et des anti-inflammatoires non-stéroïdiens sans qu'il y ait d'indication en faveur d'interactions indésirables cliniquement significatives.

CONDUITE D'UN VEHICULE ET UTILISATION DE MACHINES

On ne s'attend pas à voir des interférences avec ces activités.

SURDOSAGE

Les mesures générales seront adoptées et la fonction hépatique sera surveillée.

Cinq volontaires sains ont reçu une dose unique de lovastatine allant jusqu'à 200 mg sans présenter d'effets indésirables cliniquement significatifs. Quelques cas de surdosage accidentel ont été rapportés ; aucun patient n'avait de symptômes spécifiques, et tous les patients ont récupéré sans séquelles.

La dose maximale prise était de cinquante-deux comprimés de 20 mg (1,04 g).

Jusqu'à plus ample expérience, aucun traitement spécifique du surdosage avec MEVACOR ne peut être recommandé.

Il n'est actuellement pas connu si la lovastatine et ses métabolites sont dialysables chez l'être humain.

CONSERVATION

Conserver à température ambiante (15 à 25°C) et à l'abri d'une exposition directe à la lumière ou à l'humidité.

Stabilité : voir emballage.

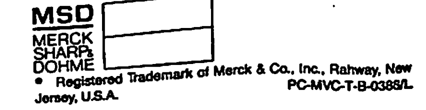
EX : signifie expiration et est suivi de 2 groupes de chiffres, le premier indiquant le mois à partir duquel le médicament est considéré comme périmé (et ce, dès le 1er jour de ce mois), le 2ième groupe de chiffres indiquant l'année.

DELIVRANCE

Le MEVACOR sera uniquement délivré sur prescription médicale.

DERNIERE MISE A JOUR DE LA NOTICE SCIENTIFIQUE :

14-03-89



PC-MVC-T-B-0389/L

d'une hypercholestérolémie. De toutes façons, le traitement de ce type d'hyperlipidémie est essentiellement diététique. 7 patients n'ont pu être classés dans un de ces types d'hyperlipidémies. Le taux de cholestérol le plus élevé constaté était de 480 mg/dl.

Dans une dernière partie de cette étude épidémiologique, nous avons tenté d'étudier les facteurs nutritionnels en rapport avec l'hypercholestérolémie. Cette étude est nettement plus subjective et ne permet que de retrouver certaines tendances qui confirment l'épidémiologie générale connue des hyperlipidémies.

Ainsi, nous avons retrouvé dans les hyperlipidémies mixtes 47 patients sur 63 qui disent consommer régulièrement de l'alcool à une dose équivalente à au moins 500 ml de vin/jour ce qui fait 74,6% du total des patients. Nous avons pu confirmer une relation statistiquement significative entre la consommation d'alcool et une hypertriglycéridémie, de même qu'entre un surpoids et un taux élevé de triglycérides, ce qui confirme que dans ce type d'hyperlipidémie les conseils diététiques sont essentiels.

Il apparaît aussi que sur l'échantillon total, 72 patients sur 113 consomment régulièrement du beurre et 82/113 modérément ou fréquemment de la charcuterie ou des abats et que 62 patients consomment de 2 à 6 oeufs/semaine et 8 en consomment plus de 6/semaine.

Enfin, 97/113 consomment de façon modérée ou fréquente des sucres simples.

COMMENTAIRES:

Il apparaît de cette étude que sur cet échantillon de 113 patients hypercholestérolémiques, représentatif, car recruté dans tout le pays par des médecins généralistes et spécialistes, il y a plus d'hyperlipidémies mixtes (donc des types IIb) que d'hypercholestérolémies pures (type IIa). On peut admettre qu'il y a relativement peu de formes familiales hétéro-ou homozygotes, car on n'a retrouvé que 31,8% d'antécédents familiaux et le taux de cholestérol le plus élevé était de 480 mg/dl. Nous avons retrouvé un taux de facteurs de risque associés variant entre 13,2% pour le diabète à 61% pour la sédentarité. En moyenne 33,5% des patients avaient au moins un facteur de risque associé soit plus du tiers des patients.

57,5% des patients avaient eu des antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, ce qui était probablement une des causes de recrutement dans l'étude.

Pour ce qui est des facteurs alimentaires ou du mode de vie, les faits sont plus difficiles à analyser. Pour les patients avec hyperlipidémie mixte, 74,6% consomment régulièrement de l'alcool, ce qui influence davantage les triglycérides que le taux de cholestérol. La majorité de tout le groupe consomme régulièrement des graisses animales et des sucres d'absorption rapide. Enfin, 61% des patients sont considérés comme sédentaires.

Les résultats de cette étude épidémiologique font ressortir la nécessité de modifier en premier lieu l'alimentation et le mode de vie de ces patients, la nécessité d'éliminer les facteurs de risque associés et la nécessité pour les patients avec les hypercholestérolémies les plus élevées d'un traitement médicamenteux efficace.

2. ETUDE THERAPEUTIQUE: RESULTATS:

Comme le montrent les tableaux 2 et 3, le cholestérol total moyen avant traitement était de 324,6 ± 43 mg/dl et le taux de triglycérides totaux de 198,64 ± 111 mg/dl. Après deux mois de traitement, le choléstérol moyen était de 260 ± 41,85 mg/dl et les triglycérides totaux à 136,636 ± 72,111 mg/dl.

Les résultats de deux mois de traitement de cet échantillon peuvent se résumer comme suit:

1. Evaluation finale par le patient: sur 105 avis exprimés, l'activité du produit est considérée comme **très bonne** dans 49% des cas, **bonne** dans 30%, **moyenne** dans 14% et **nulle** dans 6%. En ce qui concerne la **tolérance,** sur 106 avis exprimés, celle-ci est considérée comme **très bonne** dans 77% des cas, **bonne** dans 17% des cas, **moyenne** dans 4% des cas et **nulle** dans 2%.
2. Chez 35 patients on a pu comparer l'efficacité du ciprofibrate à celle du traitement antérieur (dans 88% des cas ce traitement était un autre fibrate, dans 4 cas les résines seules ou associées aux fibrates). L'efficacité du ciprofibrate a été considérée comme **supérieure** dans 74%

des cas, **égale** dans 20% des cas et **inférieure** dans 6% des cas.

3. Chez 38 patients, on a pu comparer la tolérance au ciprofibrate à celle au traitement antérieur. Dans 36% des cas, la tolérance au ciprofibrate était supérieure. Elle était égale dans 60% des cas, inférieure dans 3% des cas.
4. Au total, 14 effets secondaires ont été enregistrés soit 13,2%. Il s'agissait 7 fois de troubles digestifs (6 effets modérés et 1 gênant, ayant entraîné l'arrêt du traitement), 2 fois d'allergie, et/ou érythème, 2 fois de vertige et/ou asthénie et 3 fois de céphalées.
5. Les effets biologiques du traitement sont résumés dans les tableaux 2 à 4 qui montrent respectivement la distribution des mesures avant traitement et la différence avec sa signification statistique.

DISCUSSION:

Il ressort assez clairement du tableau 4 que certaines concentrations sont significativement modifiées par le traitement. Il s'agit du cholestérol (dont la concentration moyenne se réduit de 20%), des triglycérides (30%), des LDL (20%) et du glucose (4%), cette dernière modification étant par ailleurs dépourvue de pertinence clinique.

Il aurait sans doute été interessant de disposer d'un groupe témoin pour évaluer à leur juste valeur les considérations d'efficacité émises par les patients et leurs médecins: cependant, il y a peu de doute que l'accueil de ce produit a été favorable dans les deux cas et qu'il y a une majorité pour estimer que son utilisation apporte une amélioration sur le plan thérapeutique par rapport aux médications antérieures.

Notons enfin que les effets secondaires observés dans cette étude, principalement d'ordre digestif, semblent des plus modérés.

Nous remercions les médecins suivants d'avoir bien voulu collaborer à cette étude: M. Oussard, R. Schneider, R. Friederici, G. Ries, I. Spitters, J. Beissel, L. Birmann, R. Nosbaum, C. Pesch, E. Rauchs, A. Svatos, M. Walenta, R. Wirion, J. Bormes, M. Schmit, J. P. Kremer. Nous remercions également M. P. Reckel de son aide.

SUMMARY:

Epidemiology of hypercholesterolemia in the Grand Duchy of Luxembourg was studied by the mean of a questionnaire filled out by 17 physicians. 113 patients (50 men and 63 women) were recruited. 43 patients had an isolated hypercholesterolemia (type IIa) and 63 patients had a type IIb. Analysis of associated risk factors showed large variations (13,2% of patients had diabetes, 61% were sedentary). However, 33,5% of patients had at least one associated risk factor. The nutritionnal assessment showed the well-known dietary errors. A two month's treatment with ciprofibrate has shown a 20% decrease of total cholesterol and a 32% decrease of triglycerides. No serious adverse events were reported.

Tableau 2

DISTRIBUTION DES VALEURS AVANT TRAITEMENT

Variable	Moyenne	Ecart Type	Effectif
Cholestérol	324,6	43,632	110
Triglycérides	198,64	111,319	111
HDL-cholestérol	60,812	40,806	85
LDL	224,484	36,966	64
Glycémie	102,875	25,103	112
Créatinine	1,005	0,272	107
Acide urique	0,478	0,177	109
SGOT	11,847	5,645	98
SGPT	14,922	8,544	102

Tableau 3

DISTRIBUTION DES VALEURS APRES TRAITEMENT

Variable	Moyenne	Ecart Type	Effectif
Cholestérol	260	41,851	108
Triglycérides	136,636	72,111	107
HDL-cholestérol	55,539	49,658	89
LDL	178,217	41,921	69
Glycémie	98,903	20,096	103
Créatinine	1,016	0,282	99
Acide urique	0,482	0,155	97
SGOT	12,279	4,702	86
SGPT	14,538	8,576	91

Tableau 4

DISTRIBUTION DES DIFFERENCES DE VALEUR SOUS TRAITEMENT

Variable	Diminution	Test-T	Effectif	Prob.
Cholestérol	64,3208	16,28	106	0,001
Triglycérides	58,5094	7,18	106	0,001
HDL-cholestérol	4,8101	0,64	79	0,523
LDL	47,7419	9,3	62	0,001
Glycémie	4,4854	3,15	103	0,002
Créatinine	−0,0131	−0,68	95	0,496
Acide urique	−0,0054	−0,53	97	0,598
SGOT	0,0357	0,09	84	0,931
SGPT	0,8202	1,33	89	0,187

REFERENCES:

1. CASTELLI W.P., GARRISON R.J., WILSON P.W.F., ABBOT R.D., KALOUSPIAN S., KANNEL W.B.
Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study
J.A.M.A. 256: 2835. 1986

2. CASTELLI W.P., DOYLE J.T., GORDON T. et al.
HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease.
Circulation 55: 767. 1977.

3. KANNEL W.B., CASTELLI W.P., GORDON T. et Mc. NAMARA P.M.
Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study.
Ann. Int. Med. 74: 1. 1971.

4. RICHARD J.L., DUCIMETIERE P., BONNAUD G., CLAUDE J.R., LELLOUCH J., SCHWARTZ D. et DI MATTEO J.
Incidence et évaluation du risque de maladie coronarienne, l'étude prospective parisienne.
Arch. Mal. Coeur. 70: 531. 1977.

5. LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM
The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention. Trial Results: 1. Reduction in incidence of coronary heart disease.
J.A.M.A. 251: 351. 1984.

MOORS & BRONSELAER

MILUPA. LES MENUS PLAISIRS QUI ME FONT GRANDIR.

Pour l'alimentation des bébés, Milupa est le spécialiste.
Si vous souhaitez en savoir plus, contactez Milupa au 02/721.20.10.
Pour le Grand-Duché de Luxembourg: Mr. H. Milbert, Hiel 12 - 6834 Biwer. Tél.: 713.87.



TOLLAAN 79/81, B-1940 ST. STEVENS WOLUWE.

Camembert, Listeria and the immunocompromised patient

F. RIES[1], M. DICATO[1],
R. HEMMER[2], F. ARENDT[3].

[1] Department of Haematology-Oncology
[2] Department of Infectious Diseases, Centre hospitalier Luxembourg
[3] Division de l'Inspection Sanitaire, Lab. Nat. Santé, Luxembourg

Communication presented at the 5th Belgian Hematological Society Congress in Brussels, 1990.

ABSTRACT

Listeriosis is a rare but well known infectious complication in pregnant women and immunocompromised patients. Epidemiological studies have shown an association between listeriosis and alimentary contamination by listeria of a variety of foodstuff including soft, riped cheeses. We describe two case-reports of listeria meningitis with high evidence of food-related illness due to the consumption of contaminated camembert. These observations urged our State Department of Health to formulate a communication about alimentary listeriosis at the intent of all health care professionals, including recommendations for patients at risk.

KEY WORDS: Listeriosis, camembert, immunocompromised patient

INTRODUCTION

Listeriosis is a rare but well known infectious complication in pregnant women, neonates and immunocompromised patients.[1] Several sporadic as well as epidemic observations have shown a relationship between listeriosis and consumption of milk, soft and riped cheeses, uncooked and undercooked meat as well as coleslaw and various salads.[2, 3, 4, 5, 6] The disease is due to Listeria monocytogenes, a gram-positive bacterium and the fatality rate is high in neonates and the immunocompromised with occurence of sepsis, meningitis and cerebritis.

Compared to most other bacteria causing food-related illness, listeria is widely distributed in our environment and some exposure to it is unavoidable; at any time, the preva-

lence is 5% in the gut of the population, without any apparent ill-effects; unlike most other bacteria listeria has the unusual property of being able to multiply at temperatures which may be found in refrigerators (6° C or above). Fortunately in most foods where it is present as a contaminant it occurs at very low bacterial counts and is killed by adequate cooking. However for some soft cheeses (soft riped cheeses such as the brie, camembert and blue vein types), the situation is different because the method of preparation may allow Listeria to multiply. High counts of Listeria (10^4 per gram or more) have been found in samples of several varieties of cheeses and in a significant number of cases, listeriosis has been associated with eating heavily contaminated soft cheese.[4, 6]

In January 89, Belgian Newspapers disclosed informations about alimentary controls showing high listeria contamination of several brands of camembert cheeses. During the subsequent period (February to April 89) we observed two cases of Listeriosis with high epidemiological evidence of food-related illness due to the consumption of contaminated camembert.

CLINICAL REPORTS

Case one:

In February 89, a 68 year old woman, followed for chronic lymphatic leukemia entered our department for high fever and stupor. A lumbar puncture disclosed Listeria meningitis; the patient was treated successfully with Ampicillin and Amikacin and at recovery revealed to have eaten a well riped camembert 3 weeks earlier (the camembert brand name corresponded to one of those disclosed by the Belgian Newspapers as being highly contaminated). Our observation was transmitted to the state division of sanitary inspection.

Case two:

In April 89, a 59 year old cirrhotic patient was admitted to our hospital for a suspicion of hepatic coma. Lumbar puncture revealed Listeria meningitis; the patient recovered after a highly critical stay at the intensive care unit; he later admitted to have eaten a few weeks earlier camembert of another well-known brand.

Contribution of the national division for sanitary inspection and State department of Health

Briefly after our first clinical report the national division of sanitary inspection performed bacteriological controls of several varieties of soft, riped cheeses at different places in the country. One sample of the incremented camembert was shown to contain massive amounts of Listeria monocytogenes as well as other micro-organisms like E. Coli.

These observations as well as an earlier advertisement of the British Department of Health and Social Security on Listeriosis and food (February 89) urged our State Department of Health to formulate a communication concerning alimentary listeriosis.

The letter, from October 89, at the intent of all health care professionals in Luxembourg, provided a brief description of listeriosis, with special emphasis on people at risk (pregnant women and immunodepressed patients, including cancer patients, cirrhotics, patients on immunosuppressive therapy).

Recommendations for those persons at risk were formulated as follows:

- avoid crude milk, soft riped cheeses (camembert, brie), raw meat and seafood.
- rinse carefully fruit and vegetables, particularly salads to be eaten crude.
- cook carefully all meat, particularly poultry.
- reheat (to at least 70° C) precooked and refrigerated food before consumption.

CONCLUSION

Our two case-reports provide further evidence on the epidemiological relationship between alimentary contamination with listeria and outbreak of human listeriosis in the immunodepressed patient. The recommendations formulated by our State Department of Health should help our health care professionals to give alimentary advice to people at risk, in order to avoid further occurence of this potentially fatal disease.

REFERENCES

1 BOJSEN-MØLLER J.
Human Listeriosis: diagnostic, epidermiological and clinical studies.
Acta Pathol. Microbiol. Scand (Suppl.) 1972; 229: 1-157

2 SCHLECH W.F. III, LARIGUE P.M., BORTOLUSSI R.A. et al.
Epidemic listeriosis-evidence for transmission by food.
N. Engl. J. Med. 1983; 308: 203-6

3 FLEMING D.W., COCHI S.L., MAC DONALD K.L. et al.
Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis.
N. Engl. J. Med. 1985: 312: 404-7

4 LINNAN M.J., MASCOLA L., LOU X.D. et al.
Epidemic listeriosis with Mexican-style cheese.
N. Engl. J. Med. 1988; 319: 823-8

5 SCHWARTZ B., CIESIELSKI C.A., BROOME C.V.
Association of sporadic listeriosis with consumption of uncooked hot dogs and undercooked chicken.
Lancet, 1988, ii: 770-82

6 Listeriosis in Switzerland.
Bull. de l'Office Fed. Santé-Publ. 1988; 3: 28-29

Cysticercose du quatrième ventricule

G. SANDT[1]
L. BEISSEL[2]
A. ROILGEN[1]

[1] Service de Neurochirurgie
Centre Hospitalier
L-1210 Luxembourg
[2] Ophtalmologie
Clinique d'Eich,
L-1460 Luxembourg

La cysticercose est due au développement chez l'homme de la forme larvaire du Taenia solium. Le système nerveux central peut être atteint par la maladie et dans ce cas le parasite se localise dans le parenchyme cérébral, les espaces sous-arachnoïdiens, les ventricules et plus rarement la moelle (14). Parmi les localisations intraventriculaires celle du IVe ventricule est la plus fréquente (2, 10, 14). Notre observation fait partie de ce groupe. Cette maladie parasitaire est particulièrement rare dans nos régions et ce ne sont que des cas isolés qui sont publiés.

OBSERVATION

Pablo J.V.R., né en 1960 en Espagne, habite le Luxembourg depuis 1972, mais fait chaque année un séjour d'environ un mois dans son pays natal. Peu de signes cliniques orientent vers la neurocysticercose jusqu'en 1980: céphalées, hyperémotivité, tremblement, troubles imprécis de la vision. La découverte de la maladie est fortuite: un examen du fond d'oeil, effectué après un traumatisme crânien peu sévère, découvre un important oedème de stase avec hémorragie rétinienne.

L'examen neurologique reste négatif. La TDM: quelques calcifications nodulaires diffuses, importante dilatation du système ventriculaire (fig. 1 et 2), discrète empreinte au niveau du IVe ventricule.

La ventriculographie met en évidence une masse arrondie amputant la partie inférieure du IVe ventricule (fig 3a et b). Une formation kystique, d'aspect jaunâtre, sans attache aux parois du IVe ventricule est enlevée le 11.12.1980.

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 45 - N° 1/1990

L'examen histologique: formation kystique contenant un cysticercus cellulosae, larve du Taenia solium.

Les suites post-opératoires sont sans particularités. Le patient peut reprendre son activité professionnelle au mois d'avril 1981 et ne présente aucune séquelle neurologique de la cysticercose intra-ventriculaire.

DISCUSSION

Cette observation constitue le premier cas de cysticercose du système nerveux ou neurocysticercose, répertorié au Luxembourg. La maladie est exceptionnelle dans nos régions et ce ne sont que des cas isolés qui sont publiés (3, 8, 11, 17). Il s'agit en général de patients originaires ou ayant fait un séjour dans la Péninsule Ibérique où la maladie reste plus fréquente. Des régions de grande endémicité persistent en Amérique Latine où la neurocysticercose est particulièrement répandue au Mexique (11).

Elle se manifeste en général par une symptomatologie d'hypertension intracrânienne d'installation progressive ou aiguë (5, 14, 18). Au niveau du système ventriculaire, la larve forme un kyste qui peut obstruer l'écoulement du LCR (5, 10, 14, 16). La migration peut même entraîner une obstruction brutale, entraînant le décès du patient. Dans d'autres cas, l'hydrocéphalie est due à une réaction inflammatoire au niveau des méninges, secondaires à la libération de toxines lors du décès de la larve (20, 22).

Le diagnostic de la neurocysticercose est généralement fait par l'enquête neuroradiologique. Les radiographies du crâne montrent des calcifications arrondies dans environ 10% des cas (5, 14). La tomodensitométrie découvre facilement l'hydrocéphalie (4, 19, 27) et les localisations intraparenchymateuses, alors que les kystes intra-ventriculaires ne sont pas toujours nettement visualisés, leur densité étant identique à celle du LCR. L'I.R.M. (Imagerie par Résonance Magnétique) a actuellement supplanté les procédés neuroradiologiques classiques (23), telles la ventriculographie ou la tomodensitométrie (13). Le diagnostic de la cysticercose a également bénéficié au cours des dernières années des progrès des examens biologiques: les techniques de fixation de complément sont actuellement abandonnées au profit de la technique ELISA (6, 9) plus performante.

Le traitement de la cysticercose intra-ventriculaire reste neurochirurgical (2, 11, 12, 13, 14, 18, 21). Le kyste du IVe ventricule est en général isolé et son exérèse est relativement aisée. Comme dans notre cas, l'hydrocéphalie régresse après exérèse du kyste, mais dans les dilatations ventriculaires dues à des lésions inflammatoires épendymaires ou arachnoïdiennes, une dérivation interne doit être mise en place.

Le traitement médical a été longtemps décevant, mais depuis quelques années des résultats plus favorables sont obtenus par le Praziquantel, un anthelmenthique (11, 18, 26). Ce traitement s'adresse aux formes intra-cérébrales disséminées, mais n'a pas d'effet sur les kystes intra-ventriculaires où l'ablation chirurgicale reste impérative (18).

En conclusion, notre observation de neurocysticercose attire l'attention sur une maladie rare dans nos régions mais dont il faut évoquer le diagnostic devant un tableau d'hypertension intracrânienne chez un patient originaire ou venant d'une région d'endémie. Les kystes doivent être enlevés chirurgicalement, étant donné le risque d'hydrocéphalie chronique ou aiguë.

RÉSUMÉ

Présentation du premier cas répertorié de neurocysticercose (forme intra-ventriculaire) sur le territoire du Grand-Duché de Luxembourg.

Revue de la Littérature.

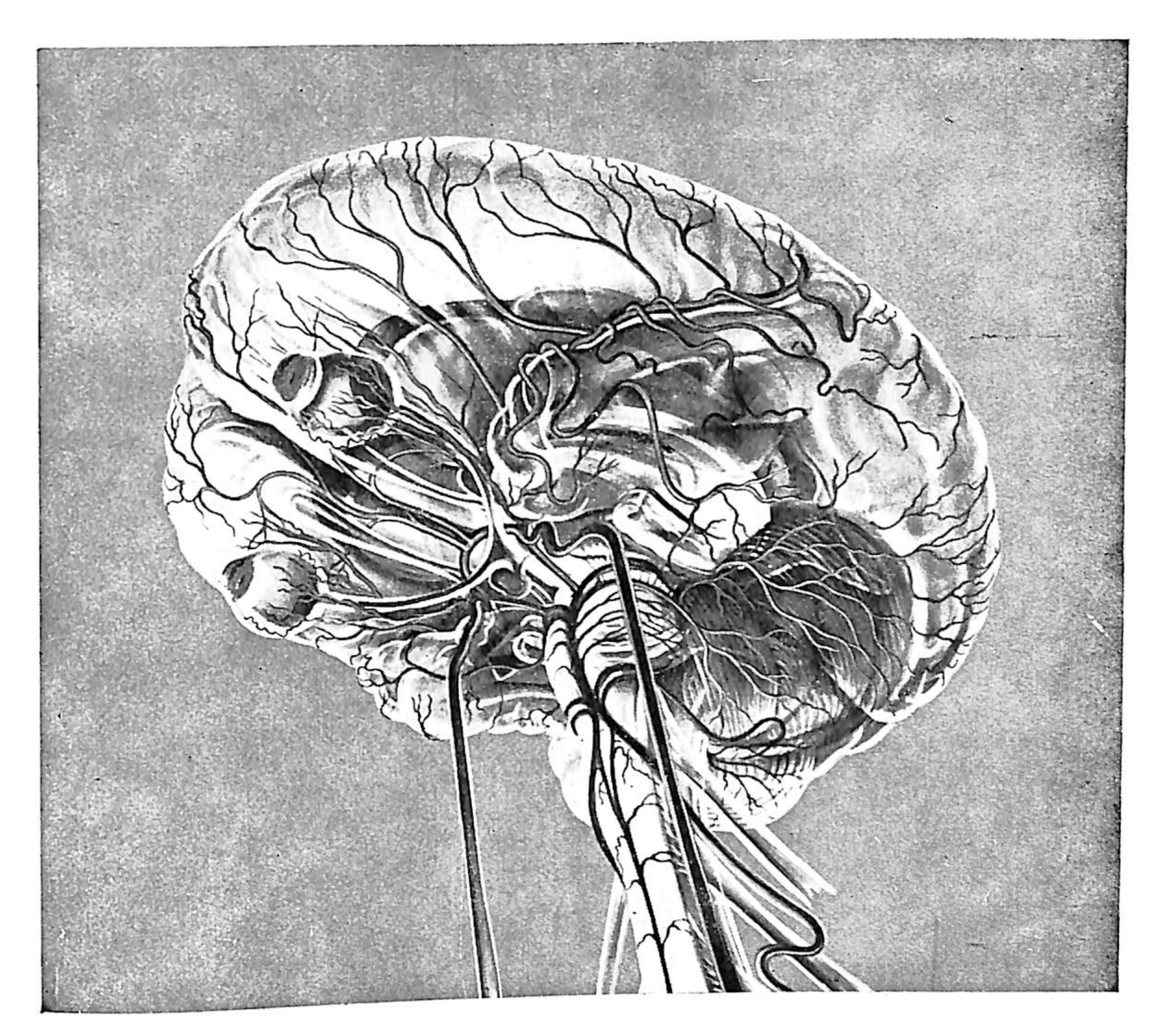
Discussion.

SUMMARY

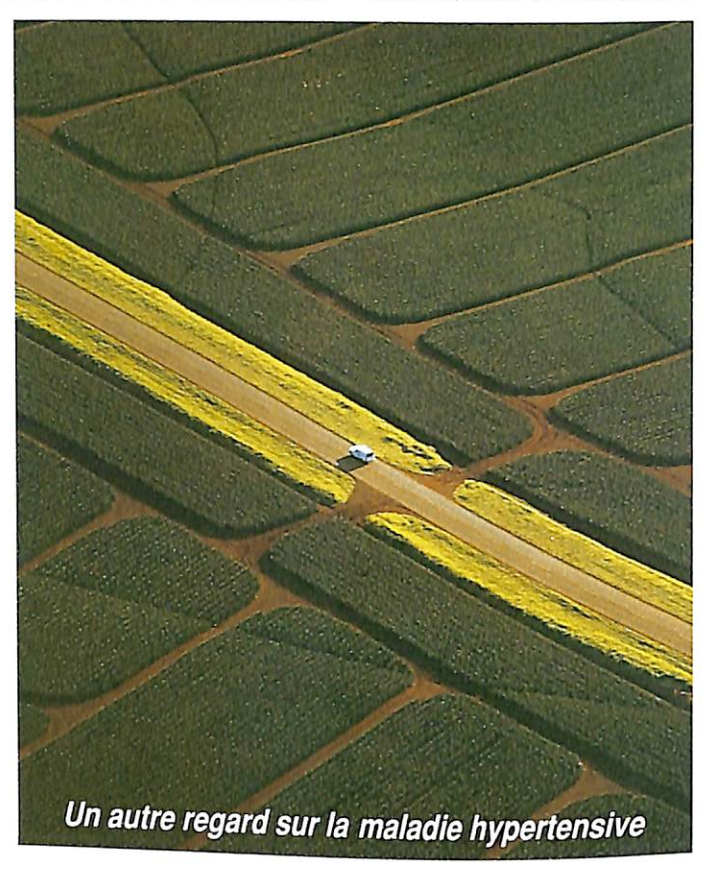
This paper reports the first case of neurocysticercosis (ventricular localization) discovered in Luxembourg.

Review of the literature.

Discussion.



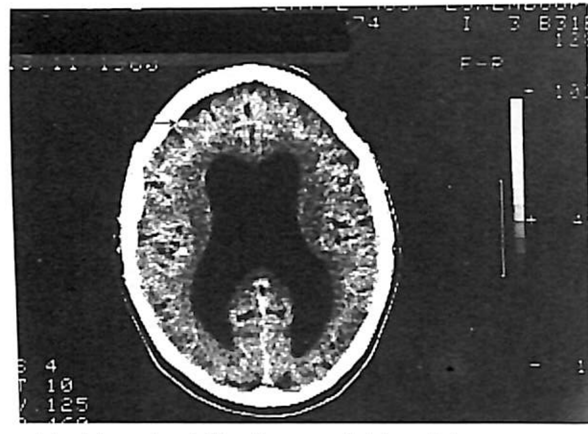
Forme et présentation : Gélules (ivoire et corail) sous plaquettes thermoformées : Boîte de 30. **Composition :** Chlorhydrate de ciclétanine 50 mg p. gélule ; 1,5 g p. boîte. Excipient : lactose, talc q.s.p. 1 gélule de 90 mg. Tunique de la gélule : gélatine, oxyde de titane, oxyde de fer jaune, érythrosine. **Propriétés :** Antihypertenseur, dérivé de la furopyridine. La molécule possède un effet salidiurétique, plus marqué à des posologies supérieures ou égales à 100 mg/jour. Elle possède en plus une action vasculaire propre mise en évidence en pharmacologie animale et en pharmacologie clinique. **Indication :** Hypertension artérielle essentielle. **Contre-indications :** - Insuffisances rénale et hépatique sévères. - GROSSESSE : *Dans l'espèce humaine*: en l'absence de données cliniques, le risque n'est pas connu. **Précautions d'emploi :** Etant donné l'action salidiurétique du produit, la surveillance de la kaliémie sera particulièrement attentive chez les sujets en hypokaliémie et chez les sujets sensibles ou prédisposés à une hypokaliémie. Dans l'insuffisance rénale, il est conseillé de ne pas prescrire le produit si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/mn/1.73 m^2, ceci en raison des modifications de la distribution de la molécule dans l'organisme, engendrées par cette affection. Une augmentation des apports liquidiens est recommandée en début de traitement, particulièrement chez les sujets hyperuricémiques. **Interactions médicamenteuses :** Synergie avec les autres antihypertenseurs, à l'exception des autres diurétiques hypokaliémants avec lesquels l'association n'est pas rationnelle. *Association possible* : les épargneurs potassiques peuvent être utilisés en cas d'hypokaliémie (cf. Effets indésirables). *Association déconseillée* : fénoxédil, lidoflazine, prénylamine, vincamine : risque de survenue de torsades de pointes. Utiliser des susbstances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes, en cas d'hypokaliémie. *Association faisant l'objet de précautions d'emploi* : - Antiarythmiques donnant des torsades de pointes : l'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de torsades de pointes, au même titre qu'une bradycardie et un espace QT long préexistant. Prévenir l'hypokaliémie et au besoin la corriger ; surveiller l'espace QT ; en cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique mais pratiquer un entraînement électrosystolique. - Autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie I.V.), gluco et minéralocorticoïdes par voie générale, tétracosactide, laxatifs stimulants : risque majoré d'hypokaliémie par effet additif. -Diurétiques hyperkaliémiants : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. - Digitaliques : effets toxiques des digitaliques favorisés par l'hypokaliémie. Surveiller la kaliémie, l'E.C.G. et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.. **Effets indésirables :** On a signalé asthénie, pollakiurie. Des hypokaliémies sans alcalose métabolique ni retentissement clinique ont été observées chez des patients particulièrement exposés. **Mode d'emploi et posologie:** A prendre de préférence en une seule prise le matin. La posologie usuelle est de 50 mg par jour, soit une gélule. Certaines hypertensions peuvent nécessiter une posologie plus élevée, 100 mg par jour, soit deux gélules. Il est conseillé de ne pas dépasser la posologie de 200 mg par jour. Coût du traitement journalier : 4,07 F. Tableau A. A.M.M. 328 747.9 (1986) - Mis sur le marché en 1988. Prix : 122,20 F + S.H.P. (30 gélules). Rem. Séc. Soc. à 70 % - Collect.. *Pour une information plus détaillée, consulter la fiche signalétique ou le dictionnaire Vidal*



tenstaten

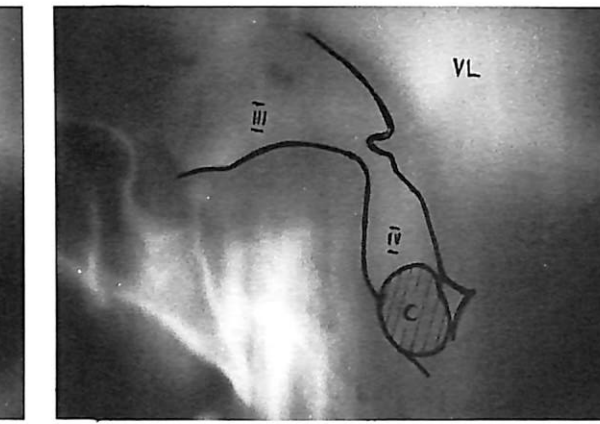
ciclétanine 50 mg

IPSEN Institut de Produits de Synthèse et d'Extraction Naturelle - 30, rue Cambronne 75737 Paris Cedex 15 - Tél. : (1) 47 34 10 95




Figures 1 et 2. TDM: Dilatation du système ventriculaire et calcifications nodulaires intracérébrales (→).





Figures 3a et b. Ventriculographie: Kyste intra-ventriculaire (c). 4[e] ventricule (IV), 3[e] ventricule (III) et ventricules latéraux (VL) dilatés.

1. ABAD J.M., FERNADEZ J., BOLLAR A., GELABERT M., MOSTALA A. GARCIA-ALLUT A.
Brain cysticercosis treated with Praziquantel. Report of 6 cases.
Acta Neurochir. (Wien) 93:88-91, 1988.

2. APUZZO M.L.J., DOBKIN W.R., ZEE C.S., CHAN J.C., GIANOTTAS., WEISS M.H.
Surgical considerations in treatment of intraventricular Cysticercosis. An analysis of 45 cases.
J Neurosurg 60:400-407, 1984.

3. BORNE G., ARNOUD B., BEDOU G., ARESU P.J.
La cysticercose cérébrale. A propos de 2 cas d'infestation intraparenchymateuse disséminée.
Neurochirurgie 24:129-132, 1978.

4. CARBAJAL J.R., PALACIOS E., AZAR-KIA B., CHURCHILL R.
Radiology of cysticercosis of the central nervous system including computed tomography
Radiology 125:127-131, 1977.

5. COLLI B.O., MARTELLI N., ASSIRATI J.A., MACHADO H.R., VERGUEIRO FORJAZ S.E.
Results of surgical treatment of neurocysticercosis in 69 cases.
J Neurosurg 65:309-315, 1986.

6. CORONA T., PASCOE D., GONZALES-BARRANCO D., ABAD P., LANDA L., ESTANOL D.
Anticysticercus antibodies in serum and cerebrospinal fluid in patients with cerebral cysticercosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:784-790, 1984.

7. DEL BRUTTO O.H., GUEVARA J., SOTELO J.
Intrasellar Cysticercosis
J Neurosurg 69:58-60, 1988.

8. DUPLESSIS E., DORWLING-CARTER D., VIDAILLET M., PIETTE J.Ch., PHILIPPON J.
Neurocysticercose intraventriculaire. A propos de 3 observations
Neurochirurgie 34:275-279, 1988.

9. ESTANOL B., CORANA T., ABAD P.
A pronostic classification of cerebral cysticercosis: therapeutic implications
J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:1131-1134, 1986.

10. FABIANI A., TORTA R., TREBIBI F.
Cysticercosis of the fourth ventricle
Arch Suisses de Neurol Neurochir et de Psych 123:171-177, 1978.

11. LEBLANC R., KNOWLES K.F., MELANSON D., MAC LEAN J.D., ROULEAU G., FARMER J.P.
Neurocysticercosis: Surgical and medical management with Praziquantel.
Neurosurgery 18:419-427, 1986.

12. LOBATO R.D., LAMAS E., PORTILLO J.M., ROGER R., ESPARZA J., RIVAS J.J., MUNOZ M.J.
Hydrocephalus in cerebral cysticercosis. Pathogenic and therapeutic considerations.
J Neurosurg 55:786-793, 1981.

13. MADRAZO I., GARCIA RENTERIA J.A., PAREDES G., OLHAGARAY B.
Diagnosis of intraventricular and cysternal cysticercosis by computed tomography with positive intraventricular contrast medium
J Neurosurg 55:947-951, 1981.

14. OBRADOR S
Cysticercosis cerebri
Acta Neurochir. (Wien) 10:320-364, 1964.

15. PARKER F., HLADKY J.P., BRETON J.O., MIGNARD C., LAPORTE J.P., BOUSQUET C.
Cysticercose racemeuse de la queue de cheval et arachnoïdite kystique. A propos de 2 cas.
Neurochirurgie 34:280-285, 1988.

16. POON T.P., ARIDA E.J., TYSCHENKO W.P.
Cerebral cysticercosis with aqueductal obstruction.
J Neurosurg 53:252-255, 1980.

17. RAVERDY Ph., GENTILINI M., SMAGGHE A., ARNAUD J.P., FOUACHE Y.
Cysticercose cérébrale. Trois cas observés dans la région parisienne chez des travailleurs immigrés.
Rev. Neurol. (Paris) 8:555-562, 1976.

18. ROBLES C., SEDANO A.M., VARGAS-TENTORI N., GALINDO-VIRGEN S.
Long-term results of Praziquantel therapy in neurocysticercosis
J Neurosurg 66:359-363, 1987.

19. SHABERG D., WEIBERG L., DE URRUTIA J.R., LACORTE W.S.
Cysticercosis cerebri: evolution of central nervous system involvement as visualized by computed tomography
Computed Tomography 4:261-266, 1980.

20. SALAZAR A., SOTELO J., MARTINEZ H., ESCOBEDO F.
Differential diagnosis between ventriculitis and fourth ventricle cyst in neurocysticercosis
J Neurosurg 59:660-663, 1983.

21. STERN W.E.
Neurosurgical considerations of cysticercosis of the central nervous system.
J Neurosurg 55:382-389, 1981.

22. SOTELO J., MARIN C.
Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis. A long term follow-up review of 92 cases.
J Neurosurg 66:686-689, 1987.

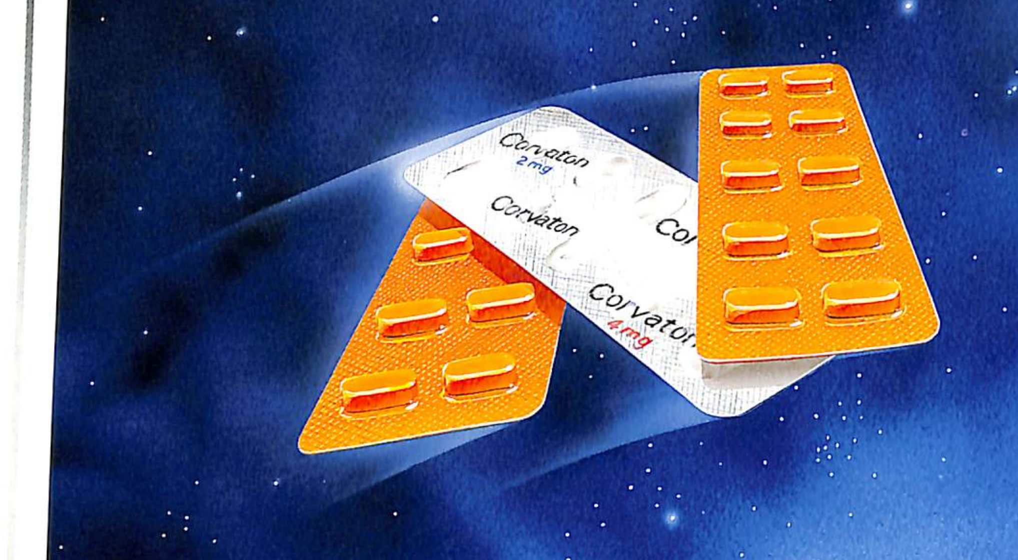
23. SUSS R.A., MARAVILLA K.R., THOMPSON J.
MR Imaging of intracranial cysticercosis: Comparison with CT and anatomopathological features
AJNR 7:235-242, 1986.

24. TORREALBA G., DEL VILLAR S., TAGLE P., ARRIAGADA P., KASE C.S.
Cysticercosis of the central nervous system: clinical and therapeutic considerations.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:784-790, 1984.

25. VAN DELLEN J.R., McKEOWN C.P.
Praziquantel (Pyrazinoisoquinolone) in active cerebral cysticercosis
Neurosurgery 22:92-96, 1988.

26. VASCONCELOS D., CRUZ-SEGURA H., MATEOS GOMEZ H., ZENETO ALANIS G.
Selective indications for the use of Praziquantel in the treatment of brain cysticercosis
J Neurol Neurosurg Psychiatry 50:383-388, 1987.

27. ZEE Ch., SEGALL H., MILLER C., FONG Y., TEAL J., HIESHIMA G., AHMADI J., HALLIS J.
Unusual neuroradiological features of intracranial cysticercosis.
Radiology 137:397-407, 1980.





Le profil d'aujourd'hui
La protection de demain

CORVATON®

Source exogène directe de l'EDRF*=NO

* EDRF = Endothelium Derived Relaxing Factor



Recherche et prod ... aceutique belge depuis 1885

Rôle des neuropeptides dans l'asthme

M. UNDERNER[1], F. PATTE[1]

RÉSUMÉ

Le système nerveux autonome comporte, à côté des systèmes sympathique et parasympathique, un troisième système non adrénergique non cholinergique, appelé NANC. Les médiateurs de ce système sont des neurotransmetteurs de nature peptidique: les neuropeptides. Le système NANC possède deux composantes, l'une bronchodilatatrice et l'autre bronchoconstrictrice.

Le système relaxant bronchique, appelé système inhibiteur non adrénergique a, comme neurotransmetteurs, le VIP (vasoactive intestinal peptide), le peptide histidine isoleucine (PHI) et le peptide histidine méthionine (PHM) qui dérivent d'un précurseur commun: le pré-pro VIP. Le PHM est le peptide décrit chez l'homme et le PHI dans certaines espèces animales. Le VIP relâche le muscle lisse bronchique, est vasodilatateur et exerce des effets cellulaires au niveau des phagocytes, des lymphocytes et des mastocytes. Il existe à l'échelon cellulaire des récepteurs pour le VIP.

L'autre composante, appelée système excitateur non cholinergique a, comme neuromédiateurs, des tachykinines: substance P, neurokinines A et B, neuropeptide K et CGRP (calcitonin gene related peptide). La substance P est bronchoconstrictrice, augmente la sécrétion de mucus, est vasodilatatrice et exerce aussi des effets cellulaires sur les lymphocytes et les phagocytes. Les tachykinines agissent par l'intermédiaire de récepteurs dont on connaît 3 types: NK1, NK2 et NK3.

D'autres neuropeptides ont été isolés: galanine, neuropeptide Y, bombésine, gastrin-releasing peptide, enképhalines et katacalcine.

La coexistence, au niveau pré- et post-synaptique de médiateurs classiques (noradrénaline, acétylcholine) et de neuro-

[1] Service de Pneumologie (Professeur F. PATTE), Hôpital de LA MILETRIE, C.H.R.U. de POITIERS, B.P. 577, F-86021 POITIERS Cédex

Tirés à part: Docteur M. UNDERNER à l'adresse ci-dessus.

Bull. Soc. Sci. Méd. p. 51 - N° 1/1990

peptides conduit à la notion de cotransmission et rend plus complexe la notion de transmission de l'influx nerveux.

La mise au point de substances agonistes ou antagonistes des neuropeptides laisse entrevoir des perspectives thérapeutiques nouvelles dans le traitement de l'asthme.

INTRODUCTION

Le rôle du système nerveux autonome sympathique et parasympathique au niveau broncho-pulmonaire est connu depuis longtemps. Il a été démontré, plus récemment, l'existence d'un système inhibiteur non adrénergique et d'un système excitateur non cholinergique regroupés sous le terme de système NANC (non adrénergique non cholinergique). Les médiateurs de ce système sont des neuropeptides, avec comme chefs de files le VIP (vasoactive intestinal peptide) pour le système inhibiteur non adrénergique et la substance P pour le système excitateur non cholinergique.

Les neuropeptides participent à la régulation de nombreux phénomènes intervenant au niveau de la muqueuse bronchique et dont on connaît l'importance dans l'asthme: contraction du muscle lisse bronchique, tonus vasomoteur, activité mucociliaire, phénomènes sécrétoires et inflammatoires.

LE SYSTÈME INHIBITEUR NON ADRÉNERGIQUE

Si l'existence de récepteurs bêta-adrénergiques au niveau des fibres musculaires lisses bronchiques est certaine, en revanche, leur innervation directe par des fibres nerveuses sympathiques n'a jamais été démontrée chez l'homme. Une innervation sympathique existe cependant au niveau des vaisseaux sanguins et des glandes bronchiques sous muqueuses (6, 8, 10, 45, 46). Ainsi, le système inhibiteur non adrénergique est probablement le seul élément nerveux relaxant directement le muscle bronchique chez l'homme.

A la suite des travaux de RICHARDSON (71), plusieurs études ont confirmé l'existence du système inhibiteur non adrénergique (4, 7, 23, 37, 75). In vitro, la stimulation électrique des bronches humaines provoque une contraction puis une relaxation musculaire. Cette dernière est inhibée par la tétrodotoxine et non par le propranolol. La tétrodotoxine bloque la conduction axonale et empêche la libération de neuromédiateurs au niveau des terminaisons nerveuses. Le neuromédiateur en cause n'est pas la noradrénaline puisque le propranolol n'inhibe pas la relaxation observée.

Initialement, BURNSTOCK avait émis l'hypothèse que l'ATP était le neuromédiateur de ce système. En 1972, il démontra que l'ATP libéré par les fibres nerveuses «purinergiques» du tube digestif inhibait fortement la motricité colique (14). Par contre, le rôle de l'ATP et des médiateurs purinergiques au niveau pulmonaire reste imprécis. Plusieurs études utilisant des antagonistes (comme la quinidine) ou des inhibiteurs du recaptage de l'ATP (comme le dipyridamole) ont abouti à des résultats contradictoires (7, 36, 37). Il en est de même pour les études concernant l'adénosine, métabolite de l'ATP au niveau synaptique.

Les neurotransmetteurs du système inhibiteur non adrénergique semblent être principalement des neuropeptides à l'heure actuelle (58). Le VIP (vasoactive intestinal peptide), le PHI (peptide histidine isoleucine) et le PHM (peptide histidine méthionine) sont les principaux neuropeptides de ce système. Ces différents peptides proviennent d'ailleurs d'un précurseur commun: le pré-pro VIP.

I – Le pré-pro VIP

Le pré-pro VIP possède les séquences d'acides aminés du PHM et du VIP séparés par une dizaine d'acides aminés. Le clivage enzymatique aboutit à des molécules différentes selon les tissus. Ainsi, dans le poumon, l'intestin et le système nerveux central, le clivage du pré-pro VIP donne trois composés: le PHM (27 acides aminés), le VIP et un peptide intermédiaire de 10 acides aminés. En revanche, au niveau de la muqueuse nasale et de l'estomac, deux molécules sont formées: le VIP et le PHM de haut poids moléculaire constitué de PHM ayant conservé les acides aminés du peptide intermédiaire.

II – Le VIP: Vasoactive Intestinal Peptide

En 1970, SAID isole de l'intestin du porc une substance vasoactive: le vasoactive intestinal peptide (VIP). Chez l'homme, le VIP est retrouvé dans le tissu pulmonaire, les terminaisons nerveuses et les cellules gan-

glionnaires. Il existe des fibres nerveuses contenant du VIP dans le muscle lisse bronchique, les glandes séro-muqueuses, les artères et les veines. Le nombre de fibres contenant du VIP est important dans la trachée et les grosses bronches alors qu'il est faible dans les bronchioles terminales. Ces fibres sont absentes au niveau des parois alvéolaires (27).

1 – Effets bronchiques du VIP

Le VIP est bronchorelaxant. Cet effet sur le muscle bronchique est dix fois plus important que la relaxation induite, in vitro, par l'isoprénaline sur des bronches humaines (57). Le VIP augmente le transport d'eau à travers l'épithélium bronchique et participe à la régulation de l'épuration mucociliaire (54). Il stimule également les sécrétions des glandes sous muqueuses. La sécrétion de mucus est augmentée chez l'animal (65, 78) mais le VIP inhibe la sécrétion des macromolécules sur des préparations isolées de bronches humaines (19).

a) Les récepteurs pour le VIP

Chez l'homme, les récepteurs pour le VIP prédominent au niveau des grosses bronches (15). Ils sont retrouvés dans les muscles lisses, les glandes sous muqueuses, les vaisseaux et l'épithélium bronchique. Dans les petites bronches, on observe également quelques récepteurs au niveau de l'épithélium (15).

b) Effets du VIP selon la voie d'administration (in vivo)

– Effets de l'inhalation de VIP
  - COX (21) a montré que l'inhalation de VIP prévenait la bronchoconstriction induite par l'histamine chez le cobaye. Cet effet a également été retrouvé chez le chien lors des tests de provocation à l'histamine et à la prostaglandine F 2 alpha.
  - Par contre, les aérosols de VIP ne semblent pas avoir d'effets bénéfiques chez l'asthmatique, contrairement aux aérosols de bêta-2-adrénergiques. Cependant BARNES et DIXON (5) ont montré l'effet protecteur du VIP chez 6 patients asthmatiques, lors des tests de provocation à l'histamine. Des études complémentaires sont nécessaires, car le VIP administré en aérosol est rapidement métabolisé au niveau de l'épithélium bronchique comme l'a montré BARROWCLIFFE (11). Le métabolisme local du VIP est plus important chez l'asthmatique en raison de l'inflammation de la muqueuse qui augmente l'activité des enzymes dégradant le VIP.

– Effets de l'administration intraveineuse de VIP
  - DIAMOND (28) a montré que le VIP, injecté par voie intraveineuse (I.V.), inhibe la bronchoconstriction provoquée par la sérotonine chez le chat. Cette relaxation du muscle lisse bronchique est indépendante du métabolisme des prostaglandines ou de l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques.
  - Chez l'homme, MORICE (52, 53) étudiant les effets de l'injection I.V. de VIP chez l'asthmatique a observé une bronchodilatation survenant 15 minutes après l'injection et un effet protecteur vis-à-vis de la bronchoconstriction provoqué par l'histamine. Par voie I.V., le VIP est cependant nettement moins bronchodilatateur que le salbutamol. Une certaine prudence s'impose toutefois pour interpréter ces résultats, car l'administration de VIP par inhalation ou par voie I.V. ne reproduit pas exactement les effets de ce neuromédiateur au niveau des récepteurs, en raison de son métabolisme local après libération neuroendocrine (55, 59).

2 – Effets vasculaires du VIP

Le VIP est un vasodilatateur puissant. Il relâche, in vitro, des préparations d'artères pulmonaires chez les bovins et dans l'espèce humaine (35). La vasodilatation nécessite des doses de VIP moindres que celles nécessaires à l'obtention d'une bronchodilatation.

3 – Effets cellulaires du VIP

Les polynucléaires et les monocytes contiennent du VIP, mais aussi de la substance P et de la somatostatine (27, 62).

Les lymphocytes humains ont des récepteurs pour le VIP. Le VIP stimule la proliféra-

tion de lymphocytes murins et augmente la production d'IgM. La production d'IgA semble diminuée (62).

Enfin, le VIP inhibe la libération d'histamine par les mastocytes en présence de l'antigène sur des fragments pulmonaires (77).

III – Le PHI et le PHM

Le peptide histidine isoleucine (PHI) a été isolé en 1981 par TATEMOKO (74) à partir de l'intestin de porc. Il s'agit d'un peptide de 27 acides aminés (dont 50% sont communs avec le VIP) possédant une histidine en position N-terminale et une isoleucine en position C-terminale. Le PHI a été retrouvé dans le tissu pulmonaire chez le cobaye, le rat et le chat. La distribution du PHI au niveau bronchique et pulmonaire a été bien étudiée par CHRISTOFIDES (18) et LUNDBERG (50). Dans l'ensemble, la distribution du PHI est comparable à celle du VIP, bien que les fibres nerveuses contenant du PHI soient nombreuses à la partie périphérique du poumon. Chez l'homme, ITOH (38) a isolé un peptide voisin, le peptide histidine méthionine (PHM) qui possède également 27 acides aminés avec une méthionine en position C-terminale.

Comme le VIP, le PHI et le PHM sont bronchodilatateurs, in vitro, sur des préparations de bronches humaines. L'effet vasodilatateur est cependant moindre que celui obtenu avec le VIP (50).

LE SYSTEME EXCITATEUR NON CHOLINERGIQUE

Il existe chez l'homme à côté du système parasympathique à médiation cholinergique, un système bronchoconstricteur non cholinergique qui a pour neuromédiateurs des tachykinines dont le chef de file est la substance P (41).

En effet, la stimulation électrique in vitro de bronches de cobaye peut entraîner une bronchoconstriction inhibée par la tétrodotoxine et non par l'atropine. Chez l'homme, LUNDBERG (49) a pu obtenir le même résultat, in vitro. Cette bronchoconstriction atropine résistante est inhibée par des antagonistes de la substance P ou par un prétraitement des préparations bronchiques par la capsaïcine qui provoque la dégénérescence des terminaisons nerveuses sensitives afférentes (32).

Les neuromédiateurs en cause appartiennent à la famille des tachykinines, substances capables de contracter des préparations de cobaye plus rapidement que la bradykinine.

A – LES TACHYKININES

Les principales tachykinines intervenant comme neurotransmetteurs du système excitateur non cholinergique sont la substance P, les neurokinines A et B, le neuropeptide K et le CGRP (calcitonin gene related peptide).

I – La substance P (S P)

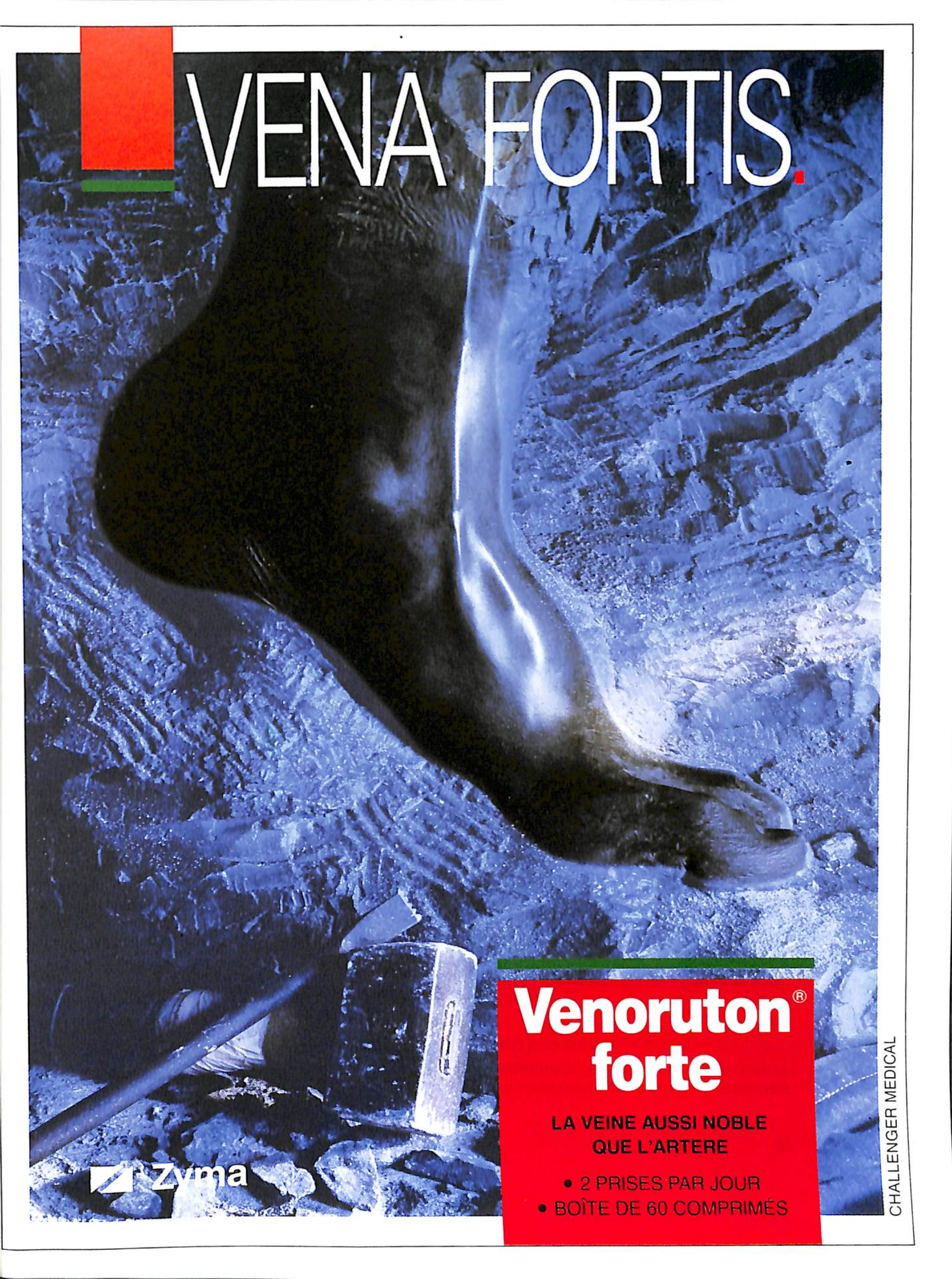
EULER et GADDUM (30) avaient isolé, en 1931, à partir du cerveau et de l'intestin du cheval, une substance spasmogène et hypotensive. Ce facteur, en partie purifié, a reçu le nom de substance P. En 1970, CHANG et LEEMAN (16) ont isolé de l'hypothalamus de boeuf un undécapeptide et ont démontré son homologie avec la substance P.

La substance P (S P) est retrouvée dans le cerveau et la moelle où elle interviendrait dans la transmission des sensations douloureuses. Elle est également présente au niveau des terminaisons nerveuses sensitives amyéliniques (fibres C) et peu myélinisées (fibres A delta).

Dans le poumon, il existe des fibres nerveuses contenant de la S P près des fibres musculaires lisses, dans les terminaisons sensitives des récepteurs à l'irritation (irritant receptors) situés sous les jonctions serrées des cellules épithéliales et enfin, dans l'adventice des vaisseaux pulmonaires et bronchiques. Les fibres contenant de la S P sont présentes d'une extrémité à l'autre des voies aériennes mais sont plus nombreuses au niveau de la trachée et des grosses bronches.

1 – Effets bronchiques de la substance P

In vitro, la S P provoque la contraction de la trachée du cobaye. En aérosol, elle entraîne chez le cobaye une bronchoconstriction prolongée. Chez l'homme, la S P a, in vitro, un effet bronchoconstricteur. En revanche, son administration en aérosol n'entraîne pas de bronchoconstriction (33).



VENA FORTIS.
Venoruton® forte
LA VEINE AUSSI NOBLE
QUE L'ARTERE
• 2 PRISES PAR JOUR
• BOÎTE DE 60 COMPRIMÉS
Zyma
CHALLENGER MEDICAL

La S P augmente la sécrétion de mucus. Chez le chien, COLES (20) a montré qu'elle augmentait la sécrétion de glycoprotéines au niveau de la trachée. Par contre, la S P n'a pas, in vitro, d'effet sur la fréquence des battements ciliaires comme l'a montré RAUFKHAN (66).

2 – Effets vasculaires de la substance P

La S P augmente la perméabilité vasculaire et possède une action vasodilatatrice très nette (27). Chez le rat, LUNDBLAD (51) a montré qu'après injection I.V. ou administration locale, elle augmentait la perméabilité vasculaire et provoquait un oedème au niveau de la muqueuse nasale. Chez l'homme, DEVILLIER (25) a étudié la réactivité nasale à la S P administrée localement. Cette réactivité, mesurée par rhinomanométrie postérieure, est plus importante chez les patients atopiques.

3 – Effets cellulaires de la substance P

- La S P stimule la phagocytose des macrophages de souris et des polynucléaires neutrophiles humains et augmente la production des radicaux libres de l'oxygène, des leucotriènes C4 et D4 et de thromboxane B2 par les macrophages péritonéaux de cobaye (62, 64).
- PAYAN (64) a montré que la substance P augmentait, in vitro, la prolifération des lymphocytes T humains par l'intermédiaire de récepteurs pour ce peptide. En revanche, les lymphocytes B n'ont pas de récepteurs pour la S P.
- La S P favorise la libération d'histamine, in vitro, à partir des mastocytes péritonéaux de rat, comme l'a montré DEVILLIER (24). Cependant, les basophiles humains y sont insensibles (2). L'effet histaminolibérateur de la S P a également été démontré, chez l'homme, au niveau de la peau (26, 31).
- Enfin la S P favorise la prolifération des fibroblastes et des cellules musculaires lisses (9, 27).

II – Les neurokinines A et B et le neuropeptide K

D'autres tachykinines ont été isolées, alors que la substance P était connue depuis longtemps. Il s'agit de la neurokinine A (NKA), de la neurokinine B (NKB) et du neuropeptide K (NPK) (42, 43). La S P, la NKA et le NPK seraient présents dans les mêmes neurones sensitifs, alors que la NKB serait absente de ces terminaisons nerveuses. Chez l'homme, les études immunohistochimiques révèlent que la NKA est présente dans les fibres nerveuses contenant de la S P.

Les tachykinines sont de puissants agents constricteurs, in vitro, sur des préparations de muscles lisses de trachée, bronches, intestin, vessie, aorte et carotide. La NKA est 100 fois plus active que la S P et la NKB. Ceci a été retrouvé également, in vitro, sur des préparations de bronches humaines. Par contre, la NKB ne provoque pas de bronchoconstriction sur ces mêmes préparations. JOOS (40) a observé, chez les asthmatiques, une bronchoconstriction immédiate provoquée par la NKA.

Les neurokinines sont aussi des agents vasodilatateurs, en particulier la NKA et le NPK.

B – LES RÉCEPTEURS AUX TACHYKININES

Il existe 3 types différents de récepteurs pour les tachykinines: les récepteurs NK 1, NK 2 et NK 3. Chaque récepteur a des affinités différentes pour chaque tachykinine. Ainsi, le récepteur NK 1 possède une plus grande affinité pour la S P, le NK 2 pour la NKA et le NK 3 pour la NKB (3, 13, 29, 70).

Dans les bronches, on note une prédominance des récepteurs de type NK 2 chez le cobaye. On peut penser qu'il en est de même chez l'homme, étant donné que la NKA est beaucoup plus active que la S P et la NKB sur les bronches humaines (27).

C – LE CALCITONIN GENE RELATED PEPTIDE (CGRP)

Le CGRP est un peptide de 37 acides aminés retrouvé au niveau du système nerveux central et des tissus périphériques (60). Il est vasodilatateur et potentialise les effets vasculaires de la S P. In vitro, le CGRP provoque une contraction des préparations de bronches humaines comme l'a montré PALMER (56).

LES AUTRES NEUROPEPTIDES

D'autres neuropeptides ont été retrouvés dans le tissu pulmonaire chez l'animal mais

aussi chez l'homme. Ils sont localisés dans les fibres nerveuses ou dans les cellules neuroendocrines (tableau I).

1 – Les neuropeptides des fibres nerveuses

– CHEUNG (17) a isolé la galanine, peptide de 29 acides aminés, dans les voies respiratoires de cobaye, de rat, de chien et de porc.
– le neuropeptide Y (NPY) ou neuropeptide tyrosine a été décrit par SHEPPARD (73). Il s'agit d'un peptide de 36 acides aminés présent dans beaucoup de tissus chez les mammifères. Le NPY est retrouvé en grande quantité dans l'adventice des vaisseaux pulmonaires et dans le muscle lisse bronchique. Sa distribution est voisine de celle des fibres nerveuses sympathiques et le NPY est probablement libéré en même temps que la noradrénaline (48). Son activité est essentiellement vasculaire.
– enfin, la cholécystokinine (CCK) et la somatostatine sont présentes en faible quantité au niveau des voies aériennes (61).

2 – Les neuropeptides des cellules neuroendocrines

Il faut citer la bombésine qui est bronchoconstrictrice à fortes doses et le GRP (gastrin-releasing peptide), mis en évidence par UDDMAN (76) qui est considéré comme l'équivalent de la bombésine chez les mammifères. Enfin, des enképhalines et la katacalcine ont été isolées au niveau pulmonaire (61).

COEXISTENCE DE NEUROTRANSMETTEURS CLASSIQUES ET PEPTIDIQUES

La présence de plusieurs neurotransmetteurs dans un même neurone est actuellement reconnue. En fonction de la catégorie de neurotransmetteurs au niveau présynaptique, on peut individualiser 4 types de neurones:

1) Des neurones contenant des neuropeptides dérivant d'un précurseur commun (substance P et neurokinine A).
2) Des neurones contenant des neuropeptides codés par des gènes différents (cholécystokinine et somatostatine).
3) Des neurones contenant des neurotransmetteurs classiques et des neuropeptides (acétylcholine et VIP ou noradrénaline et NPY).
4) Des neurones contenant plusieurs neurotransmetteurs classiques (acétylcholine et sérotonine).

BARTFAI (12) a montré que selon la fréquence de stimulation nerveuse, la proportion des différents neuromédiateurs libérés pouvait varier de façon importante. Ainsi, l'acétylcholine peut être libérée seule ou avec le VIP. Ce phénomène est modulé selon que les neurotransmetteurs sont stockés ou non dans les mêmes vésicules présynaptiques.

D'autre part, dans le cas d'une cotransmission, un neurotransmetteur peut réguler la libération de l'autre. L'acétylcholine inhibe la libération de VIP et inversement (12).

Ces interactions entre neurotransmetteurs classiques et neuropeptides rendent plus complexe encore la notion de transmission de l'influx nerveux.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

L'existence de neurotransmetteurs peptidiques laisse entrevoir des perspectives thérapeutiques nouvelles. Bien entendu, les agonistes ou antagonistes des neuropeptides sont pour l'instant du domaine de la recherche (67, 69). On peut schématiquement distinguer plusieurs types de molécules.

1) Molécules modifiant le système inhibiteur non adrénergique

La mise au point de molécules dérivant du VIP ou stimulant les récepteurs au VIP permettra peut-être d'obtenir des agents thérapeutiques broncho-dilatateurs. Il en va de même pour les substances dérivant du PHM.

2) Molécules modifiant le système excitateur non cholinergique

De la même façon, des molécules bronchodilatatrices pourraient être obtenues à partir d'antagonistes des tachykinines et notamment de la neurokinine A et de la substance P. Cependant, les antagonistes actuellement efficaces sur des préparations de muscle lisse bronchique sont également histaminolibérateurs. En ce qui concerne la substance P, on sait que l'activité histaminolibératrice est surtout liée à l'extrémité N-ter-

minale de la molécule, tandis que l'extrémité C-terminale intervient dans l'activité bronchoconstrictrice et vasodilatatrice. L'étude des relations structure-activité tant au niveau des neuropeptides que des substances antagonistes permettra peut-être d'éviter certains effets indésirables observés.

Des molécules agissant au niveau des récepteurs pour les tachykinines pourraient aussi constituer une perspective thérapeutique d'avenir.

3) Molécules modifiant la transmission au niveau synaptique

La meilleure connaissance des phénomènes de transmission (transmetteurs et cotransmetteurs) laisse espérer la mise au point d'agents pharmacologiques nouveaux utilisables au niveau du système nerveux mais aussi de l'appareil respiratoire.

Quelles que soient les molécules étudiées, il faudra arriver à modifier leur demi-vie et leur biodisponibilité, car les neuropeptides naturels ont des demi-vies très courtes et une biodisponibilité médiocre. De telles modifications ont déjà pu être réalisées avec les analogues de la vasopressine et de la somatostatine. On peut donc raisonnablement espérer d'autres succès avec des agonistes ou antagonistes d'autres neuropeptides.

CONCLUSION

A côté des médiateurs classiques des systèmes sympathique et parasympathique, on connaît maintenant de nombreux médiateurs du système non adrénergique non cholinergique: les neuropeptides. Neuromédiateurs classiques et neuropeptides coexistent au niveau des terminaisons nerveuses. Les neuropeptides semblent jouer un rôle majeur dans la contraction du muscle lisse bronchique et dans la régulation des phénomènes inflammatoires au niveau de la muqueuse bronchique. La mise au point d'agonistes et d'antagonistes de ces molécules permettra peut-être une nouvelle approche thérapeutique de l'asthme.

Tableau I. – Principaux peptides isolés du tissu pulmonaire. D'après PALMER et BARNES (61)

1. *Peptides isolés des fibres nerveuses*
   - Vasoactive intestinal peptide (VIP)
   - Peptide histidine isoleucine (PHI)
   - Peptide histidine méthionine (PHM)
   - Substance P (SP)
   - Calcitonin gene related peptide (CGRP)
   - Neurokinine A (NKA)
   - Neurokinine B (NKB)
   - Neuropeptide Y (NPY)
   - Galanine
   - Cholecystokinine (CCK)
   - Somatostatine
2. *Peptides isolés des cellules neuroendocrines*
   - Calcitonin gene related peptide (CGRP)
   - Bombésine
   - Gastrin-releasing peptide (GRP)
   - Enképhaline
   - Katacalcine

Remerciements:
Nous remercions Madame R. CHARLES pour son travail dactylographique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADVENIER C., BIDET D., FLOCH A., RENIER A.
Contribution of prostaglandins and tromboxanes to the adenosine and ATP-induced contraction of guinea pigs isolated trachea.
Br. J. Pharmacol., 1982, 77, 39-44.
2. ALI H., LUNG K.B.P., PEARCE F.L., HAYES N.A., FOREMAN J.C.
Comparison of the histamine releasing action of substance P on mast cells and basophils from different species and tissues.
Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol., 1986. 79, 413-418.
3. BARNES P.J., BASBAUM C.B., NADEL J.A.
Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle.
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 127, 758-762.
4. BARNES P.J.
The third nervous system in the lung: physiology and clinical perspectives.
Thorax, 1984, 39, 561-567.

5. BARNES P.J., DIXON C.M.S.
The effect of inhaled vasoactive intestinal peptide on bronchial reactivity to histamine in humans.
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 162-166.

6. BARNES P.J.
Airway inflammation and autonomic control.
Eur. J. Respir. Dis., 1986, 69 (Suppl. 147), 80-87.

7. BARNES P.J., PALMER J.B.D.
Non-adrenergic bronchodilatation.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1986, 22, Suppl. 7, 153-161.

8. BARNES P.J.
Neural control of human airways in health and disease.
Am. Rev. Respir. Dis., 1986, 134, 1289-1314.

9. BARNES P.J.
Neuropeptides in the lung: localization, function and pathophysiologic implications.
J. Allerg. Clin. Immunol., 1987, 79, 285-295.

10. BARNES P.J.
Autonomic control of airway function in asthma.
Chest, 1987, 91, 45 S – 48 S.

11. BARROWCLIFFE M.P., MORICE A., JONES J.G., SEVER P.S.
Pulmonary clearance of vasoactive intestinal peptide. Thorax, 1986, 41, 88-93.

12. BARTFAI T.
Presynaptic aspects of the coexistence of classical neurotransmitters and peptides.
Trends In Pharmacol. Sci., 1985, 6, 331-334.

13. BUCK S.H., BURCHER E.,
The tachykinins: a family of peptides with a brood of «receptors».
Trends In Pharmacol. Sci., 1986, 7, 65-68.

14. BURNSTOCK G.
Purinergic nerves.
Pharmacol. Rev., 1972, 24, 509-581.

15. CASTAIRS J.R., BARNES P.J.
Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 239, 249-255.

16. CHANG M.M., LEEMAN S.E.
Isolation of a sialagogic peptide from bovine hypothalamus tissue and its characterization as substance P.
J. Biol. Chem., 1970, 245, 4784-4790.

17. CHEUNG A., POLAK J.M., BAUER F.E., CADIEUX A., CHRISTOFIDES N.D., SPRINGALL D.P., BLOOM S.R.
Distribution of galanin immunoreactivity in the respiratory tract of pig, guinea pig, rat, and dog.
Thorax, 1985, 40, 889-896.

18. CHRISTOFIDES N.D., YIANGOU Y., PIPER P.J., GHATEI M.A., SCHEPPARD M.N., TATEMOKO K., POLAK J.M., BLOOM S.R.
Distribution of PHI in the mammalian respiratory tract and some aspects of its pharmacology.
J. Endocrinol. Metabol., 1984, 115, 1958-1963.

19. COLES S.J., SAID S.I., REID L.M.
Inhibition by vasoactive intestinal peptide of glycoconjugate and lysozyme secretion by human airways in vitro.
Am. Rev. Respir. Dis., 1981. 124, 531-536.

20. COLES S.J., NEILL K.H., REID L.M.
Potent stimulation of glycoprotein secretion in canine trachea by substance P.
J. Appl. Physiol., 1984, 57, 1323-1327.

21. COX C.P., LERNER M.R., WELLS J.H., SAID S.I.
Inhaled vasoactive intestinal peptide (VIP) prevents bronchoconstriction induced by inhaled histamine.
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 127, N° 4 (Part 2), 249.

22. CUSS F.M., PALMER J.D., BARNES P.J.
Effect of nifédipine on autonomic control of airway smooth muscle in vitro
Am. Rev. Respir. Dis., 1985, 131, N° 4 (Part 2), A 283.

23. DAVIS C., KANNAN M.S., JONES T.R., DANIEL E.E.
Control of human airway smooth muscle in vitro studies.
J. Appl. Physiol., 1982, 53, 1080-1097.

24. DEVILLIER P., RENOUX M., GIROUX J.P., REGOLI D.
Peptides and histamine release from rat peritoneal mast cells.
Eur. J. Pharmacol., 1985, 117, 89-96

25. DEVILLIER P., DESSANGES J.F., GHAEM A., RAKOTOSIHANAKA F., REGOLI D., BOUSHEY H.A., LOCKHART A., MARSAC J.
Nasal reactivity to substance P and methacholine is greater in atopic than in non atopic subjects.
Am. Rev. Respir. Dis., 1986, 133, N° 4 (Part 2), A 132

26. DEVILLIER P., REGOLI D., ASSERAF A., DESCOURS B., MARSAC J., RENOUX M.
Histamine release and local responses of rat and human skin to substance P and other mammalian tachykinins.
Pharmacology, 1986, 32, 337-340

27. DEVILLIER P., MATRAN R., MARSAC J.
Système non adrénergique non cholinergique, neuropeptides et asthme.
Rev. Mal. Resp., 1988, 5, 7-20.

28. DIAMOND L., SZAREK J.L., GILLESPIE M.N., ALTIERE R.J.
In vivo bronchodilator activity of vasoactive intestinal peptide in the cat.
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 827-832.

29. DION S., DRAPEAU G., RHALEB N.E., D'ORLEANS-JUSTE P., REGOLI D.
Receptors for substance P and neurokinins. Correlation between binding and biological activities.
Eur. J. Pharmacol., 1987, 138, 125-128.

30. EULER U.S.V., GADDUM J.H.
An unidentified depressor substance in certain tissue extracts.
J. physiol. (London), 1931, 72, 74-87.

31. FOREMAN J.C., JORDAN C.C., DEHME P., RENNER H.
Structure-activity relationship for some substance P related peptide that cause wheal and flare reaction in human skin.
J. Physiol., 1983, 335, 449-465.

32. FULLER R.W., DIXON C.M.S., BARNES P.J.
The acute fall in airway conductance in man following C-fiber stimulation by capsaicin.
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 129, N° 4 (Part 2), A 235.

33. FULLER R.W., DIXON C.M.S., MAXWELL D., BARNES P.J.
Effect of inhaled and intravenous substance P on human airway function.
Thorax, 1985, 40, 714.

34. FULLER R.W., DIXON C.M.S., CUSS F.M.C., BARNES P.J.
In vivo and in vitro assessment of bradykinin induced bronchoconstriction in humans.
Am. Rev. Respir. Dis., 1986, 133, N° 4 (Part 2), A 91.

35. GREENBERG B., RHODEN K., BARNES P.J.
Characteristics of VIP and PHI relaxation of bovine and human pulmonary artery.
Thorax, 1985, 40, 715.

36. IRVING C.G., MARTIN J.R., MACKLEM P.T.
Non purinergic nature and efficacity of non adrenergic bronchodilatation.
J. Appl. Physiol., 1982, 52, 562-569.

37. ITO Y., TAKEDA K.
Non adrenergic inhibitory nerves and putative transmitters in the smooth muscle of cat trachea.
Physiol., 1982, 330, 497-511.

38. ITOH N., OBATA K., YANAIHARA N., OKAMOTO H.
Human prepro vasoactive intestinal polypeptide contains a novel PHI-27 like peptide, PHM 27.
Nature, 1983, 304, 547-549.

39. JOHNSON A.R., ASHTON J., SCHULZ W.W., ERDOS E.G.
Neutral metalloendopeptidase in human lung tissue and cultured cells.
Am. Rev. Respir. Dis., 1985, 132, 564-568.

40. JOOS G., PAUWELS R., VAN DER STRAETEN M.
Substance K (neurokinin A) causes bronchoconstriction in asthmatics.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1986, 22, Suppl. 8, 15 S.

41. JOOS G., KIPS J., PAUWELS R., VAN DER STRAETEN M.
Mechanisms of neuropeptide-induced bronchoconstriction.
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1986, 22, Suppl. 8, 15 S.

42. KANGAWA K., MINAMINO M., FUKUDA A., MATSUO H.
Neuromedine K: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal cord
Biochem. Biophys. Res. Comm., 1983, 114, 533-540.

43. KIMURA S., OKADA M., SUGITA Y., KANAZAWA I., MUNEKATA E.
Novel neuropeptides, neurokinin-A and B isolated from spinal cord.
Proc. Jap. Acad. Ser. B., 1983, 59, 101-104.

44. LAITINEN L.A., LAITINEN A., PANULA P.A., PARTANEN M., TERVO K., TERVO T.
Immunohistochemical demonstration of substance P in the lower respiratory tract of the rabbit and not of man.
Thorax, 1983, 38, 531-536.

45. LAITINEN A.
Ultrastructural organisation of intraepithelial nerves in the human airway tract.
Thorax, 1985, 40, 488-492.

46. LAITINEN L.A., LAITINEN A.
Innervation of airway smooth muscle.
Am. Rev. Respir Dis., 1987, 136, N° 4 (Part 2), S. 38 - S. 42.

47. LAZARUS S.C., BASBAUM C.B., BARNES P.J., GOLD W.M.
Mapping of vasoactive intestinal peptide (VIP) receptors using cyclic AMP (c AMP) immunocytochemistry.
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 127, N° 4 (Part 2), 274.

48. LUNDBERG J.M., TERENIUS L., HOKFELT T.
Neuropeptide Y (NPY) - like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function.
Acta physiol. Scand., 1982, 116, 477-480.

49. LUNDBERG J.M., MARTLING C.R., SARIA A.
Substance P and capsaicin-induced contraction of human bronchi.
Acta physiol. Scand., 1983, 119, 49-53.

50. LUNDBERG J.M., FAHRENKRUNG J., HOKFELT T., MARTLING C.R., LARSSON O., TATEMOKO K., ANGGARD A.
Coexistence of peptide HI (PHI) and VIP in nerves regulating blood flow and bronchial smooth muscle tone in various mammals including man.
Peptides, 1984, 5, 593-606.

51. LUNDBLAD L., SARIA A., LUNDBERG J.M., ANGGARD A.
Increased vascular permeability rat nasal mucosa induced by substance P and stimulation of capsaicin-sensitive trigeminal neurons.
Acta. Otolaryngol., 1983, 96, 479-484.

52. MORICE A., UNWIN R., SEVER P.S.
Vasoactive intestinal peptide causes bronchodilatation and protects against histamine induced bronchoconstriction in asthmatic subjects.
Lancet., 1983, 2, 1225-1227.

53. MORICE A.H., SEVER P.S.
The effect of intravenous VIP following cholinergic blockade.
Thorax, 1985, 40, 714.

54. NATHANSON I., WIDDICOMBE J.H., BARNES P.J.
Effects of vasoactive peptide across dog tracheal epithelium.
J. Appl. Physiol., 1983, 55, 1844-1848.

55. PALMER J.B.D., CUSS F.M.C., WARREN J.B., BARNES P.J.
Effect of infused vasoactive intestinal peptide in normal subjects.
Thorax, 1985, 40, 714.

56. PALMER J.P.D., CUSS F.M.C., MULDERRY P.K., GHATEI M.A., BLOOM S.R., BARNES P.J.
Calcitonin gene related peptide is a potent constrictor of human airway smooth muscle.
Thorax, 1985, 40, 713.

57. PALMER J.B., CUSS F.M., BARNES P.J.
The effects of vasoactive intestinal peptide on human airway smooth muscle in vitro.
Clin. Sci., 1985, 68, 58P.

58. PALMER J.B.D., CUSS F.M.C., BARNES P.J.
Sensory neuropeptides and human airway function.
Am. Rev. Respir. Dis., 1986, 133, A 239.

59. PALMER J.B.D., CUSS F.M.C., WARREN J.B., BLANK M., BLOOM S.R., BARNES P.J.
Effect of infused vasoactive intestinal peptide on airway function in normal subjects.
Thorax, 1986, 41, 663-666.

60. PALMER J.B.D., CUSS F.M.C., MULDERRY P.K., GHATEI M.A., SPRINGALL D.R., CADIEUX A., BLOOM S.R., POLAK J.M., BARNES P.J.
Calcitonin gene related peptide is localised to human airway nerves and pot-

ently constricts human airway smooth muscle.
Thorax, 1987, 91, 95-101.

61. PALMER J.B.D., BARNES P.J.
Neuropeptides and airway smooth muscle function.
Am. Rev. Respir. Dis., 1987, N° 4 (Part 2), S 50 - S 54.

62. PAYAN D.G., LEVINE J.D., GOETZL E.J.
Modulation of immunity and hypersensitivity by sensory neuropeptides.
J. Immunol., 1984, 132, 4, 1601-1604.

63. PAYAN D.G., BREWSTER D.R., MISSIRIAN-BASTIAN A., GOETZL E.J.
Substance P recognition by a subset of human T lymphocytes.
J. Clin. Invest., 1984, 74, 1532-1539.

64. PAYAN D.G., GOETZL E.J.
Modulation of lymphocyte function sensory neuropeptides.
J. Immunol., 1985, 135, 2, 783s-786s.

65. PEATFIELD A.C., BARNES P.J., BRATCHER C., NADEL J.A., DAVIS B.
Vasoactive intestinal peptide stimulates tracheal submucosal gland secretion in ferret.
Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 89-93.

66. RAUFKHAN A., BENGTSSON B., LINDBERG S.
Influence of substance P on ciliary beat frequence in airway isolated preparation.
Eur. J. Pharmacol., 1986, 130, 91-96.

67. REGOLI D., ESCHER E., MIZRAHI J.
Substance P: structure activity studies and the development of antagonists.
Pharmacology, 1984, 28, 301-320.

68. REGOLI D., D'ORLEANS-JUSTE P., ESCHER R., MIZRAHI J.
Receptors for substance P.I. The pharmacological preparations.
Eur. J. Pharmacol., 1984, 97, 161-170.

69. REGOLI D.
Peptides antagonists.
Trends In Pharmacol. Sci., 1985, 6, 481-484.

70. REGOLI D., DRAPEAU G., DION S., D'ORLEANS-JUSTE P.
Pharmacological receptors for SP and neurokinins
Life Sci., 1987, 40, 109-117.

71. RICHARDSON J., BELAND J.
Non adrenergic inhibitory nervous system in human airways.
J. Appl. Physiol., 1976, 41, 764-771.

72. RICHARDSON J.B.
Nerve supply to the lungs
Am. Rev. Respir. Dis., 1979, 119, 785-802.

73. SHEPPARD M.N., POLAK J.M., ALLEN J.M., BLOOM S.R.
Neuropeptide tyrosine (NPY): a newly discovered peptide is present in the mammalian respiratory tract.
Thorax, 1984, 39, 326-330.

74. TATEMOKO K., MUTT V.
Isolation and characterisation of the intestinal peptide porcine PHI (PHI-27), a new member of the glucagon-secretin family.
Proc. Natl. Acad. Sci., (USA), 1981, 78, 6603-6607.

75. TAYLOR S.M., PARE D., SCHELLENBERG R.
Cholinergic and non adrenergic mechanisms in human and guinea pig airways.
J. Appl. Physiol., 1984, 56, 958-965.

76. UDDMAN R., MOGHIMZADEH E., SUNDLER F.
Occurrence and distribution of GRP-immunoreactive nerve fibers in the respiratory tract.
Arch. Otolaryngol., 1984, 239, 145-151.

77. UNDEM B.J., DICK E.C., BUCKNER C.K.
Inhibition by vasoactive intestinal peptide of antigen induced histamine release from guinea pig minced lung.
Eur. J. Pharmacol., 1983, 88, 247-250.

78. WEBBER S.E., WIDDICOMBE J.G.
The effects of vasoactive intestinal peptide on smooth muscle tone and mucus secretion from the ferret trachea.
Br. J. Pharmacol., 1987, 91, 139-148.

Le cystadénolymphome de la parotide

M. WAGENER

Service ORL
Clinique Ste-Marie,
Esch-sur-Alzette

INTRODUCTION

80% des tumeurs des glandes salivaires touchent la parotide, 10% la glande sous-maxillaire, 1% la glande sublinguale et 9% les glandes salivaires accessoires (voile du palais, joue, lèvres). 1 tumeur sur 5 est une tumeur maligne alors que près de la moitié des tumeurs de la glande sous-maxillaire sont malignes. 90% des tumeurs de la glande sublinguale sont malignes!

DEFINITION

La classification anatomo-pathologique de l'OMS (2) différencie:

1) les tumeurs développées à partir de la parotide elle-même
2) les tumeurs développées à partir des structures non glandulaires de la loge parotidienne (kyste d'origine branchiale, adénopathies métastatiques etc. . . .)
3) les tumeurs développées à partir des structures situées en-dehors de la loge parotidienne (angiomes, lipomes, tumeurs glomiques . . .).

   Le premier groupe de tumeurs renferme des tumeurs bénignes:

   a) les tumeurs mixtes ou adénomes PLEIOMORPHES
   b) les tumeurs monomorphes parmi lesquelles le cystadénolymphome, l'oncocytome

   et les tumeurs malignes parmi lesquelles les cancers parotidiens, les cylindromes.

Le cystadénolymphome papillaire,encore appelé tumeur de WHARTIN, est une tumeur d'aspect kystique entourée d'une fine capsule dont l'origine serait ductale.

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 63 – N° 1/1990

OBSERVATIONS

1) Monsieur B.J., â
que et tabagique, e
tuméfaction sous-ang
indolore, d'apparitio
ORL est par ailleurs
nerf facial intacte. L'
montre une tumeur
mitée. L'examen inte
rités. La parotidecton
1.7.88 permet de retr
pôle inférieur de la
opératoires sont simp

L'examen histologiqu
d'un cystadénolympl
Whartin.

2) Monsieur S.R.,
adressé pour une tum
région parotidienne d
récente. En fait, l'int
confirmer l'existence
d'une petite tumeur
l'espace de quelques
atteindre la taille d'
tuméfaction est légè
palpation, partielleme
échographique confi
tumeur partiellement
facial est intact. L'ex
un état séquellaire d'
dectomie totale est p
due très difficile par
largement inflammato
départ dans le lobe p
présence d'une varian
sion du nerf facial.

L'examen histologi
dénolymphome papi
réaction inflammatoir

3) Madame F.S., né
sulter pour une mass
ancienne ayant augm
quelques mois. Dans
note une intervention
tique. La parotidecton
25.2.87 permet de dis
position rétrofaciale,
confirme le diagnos
phome.

4) Monsieur R.P.,
consulter pour une p
gulo-maxillaire basse
Dans l'enfance on note

gé de 60 ans, diabéti-
st envoyé pour une
ulo-maxillaire gauche,
ı récente. L'examen
ıormal, la fonction du
échographie cervicale
anéchogène bien li-
ne est sans particula-
ıie totale pratiquée le
ɔuver une tumeur du
parotide. Les suites
les.

ꞌ confirme la présence
ome ou tumeur de

âgé de 57 ans, est
éfaction énorme de la
roite d'apparition très
ꞌrrogatoire permet de
depuis environ 2 ans
ɔarotidienne ayant en
jours grossi jusqu'à
ne mandarine. Cette
ꞌement sensible à la
ıt rénitente. L'examen
me l'existence d'une
liquidienne. Le nerf
amen interne montre
n infarctus. La paroti-
atiquée le 8.7.88, ren-
le fait que la tumeur
re prend son point de
ofond et qu'on est en
:e anatomique de divi-

ıue montre un cysta-
laire remanié avec
ꞌ intense.

e en 1930, vient con-
parotidienne gauche
nté de volume depuis
les antécédents, on
pour torticolis spas-
ıie totale pratiquée le
équer une tumeur en
'examen histologique
ic de cystadénolym-

ıgé de 57 ans, vient
ꞌtite tumeur sous-an-
assez superficielle.
l'existence de paroti-

dites récurrentes. L'examen interne retrouve seulement une hypertension bien équilibrée.

Une parotidectomie latérale est effectuée le 9.9.87, permettant l'exérèse d'une tumeur d'aspect kystique correspondant à l'examen anatomo-pathologique à un cystadénolymphome papillaire.

DISCUSSION

Dans notre série portant sur 2 ans, 30% des parotidectomies correspondaient à un cystadénolymphome. Parmi les autres tumeurs de la région parotidienne opérées, on retrouve 4 tumeurs mixtes (adénomes PLEIOMORPHES), un cylindrome, un épithélioma épidermoïde ayant infiltré la parotide, un angiome veineux, une parotidite chronique, 2 kystes branchiaux abcédés et une localisation parotidienne de maladie de Hodgkin.

Pour Seifert (1), 15% des tumeurs épithéliales de la parotide sont des cystadénolymphomes. Il s'agit de tumeurs le plus souvent bien limitées, touchant de préférence le pôle inférieur de la parotide.

LE DIAGNOSTIC +

Le diagnostic positif repose sur la palpation d'une tuméfaction bien limitée, assez mobile, partiellement fluctuante. La pharyngoscopie doit toujours rechercher un bombement pharyngé orientant plutôt vers une tumeur en Iceberg.

La palpation cervicale recherchera des adénopathies associées. Une atteinte du nerf facial orientera toujours vers une tumeur maligne!

La sialographie montre le plus souvent une zone muette bien limitée caractérisée par un refoulement des canalicules intraparotidiens englobant partiellement la zone muette.

A la scintigraphie, les cystadénolymphomes donnent classiquement une accumulation importante du Technécium au niveau de la tumeur; jusqu'à présent cependant, nous n'avons pas l'habitude de cet examen.

L'échographie permet de différencier ces tumeurs des tumeurs solides, de voir le plus souvent des limites bien précises; cet examen est rendu parfois très difficile du fait de la saillie de la branche ascendante de la mandibule.

NOTICE SCIENTIFIQUE

Dénomination
FRUSAMIL, (furosémide, amiloride).

Titulaire d'enregistrement
S.A. RORER N.V.
place du Champ de Mars, 2 - bte 16
1050 Bruxelles

Composition
1 comprimé contient:
Furosémid. 40 mg
Amilorid. hydrochlorid. 5 mg
Lactos. - Amyl. maydis - Cellulos. microcristal. - Natrii carboxymethylamylum - Sunset lut. E 110 - Talc. - Silic. oxyd. colloïd. - Magnes. stearas.

Forme, voie d'administration et conditionnement
Comprimés sécables.
Boîtes de 28 et 56 comprimés.

Propriétés
FRUSAMIL est une médication diurétique associant les propriétés diurétiques du furosémide et les effets d'épargne potassique de l'amiloride.
L'action salidiurétique de furosémide s'exerce principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé par inhibition de la réabsorption tubulaire des ions chlore et sodium. Il en résulte une élimination hydrosodée rapide et intense.
Cette augmentation de la concentration de sodium a également pour effet d'augmenter l'excrétion potassique au niveau du tubule contourné distal, où cet ion est changé contre une partie du sodium en excès.
L'action diurétique d'épargne potassique de l'amiloride s'exerce directement au niveau du tubule contourné distal du néphron en inhibant l'échange d'ions de sodium et de potassium et donc en augmentant légèrement l'effet natriurétique tout en épargnant le potassium.
La biodisponibilité orale du furosémide est de l'ordre de 60%. Sa liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 95%. La demie-vie plasmatique du furosémide est de l'ordre de 0,5 à 1 heure. Son activité se maintient pendant 4 à 6 heures. L'excrétion rénale s'effectue sous forme inchangée ainsi que sous forme glucoroconjuguée.
La biodisponibilité orale de l'amiloride est de l'ordre de 25% et sa demi-vie plasmatique de l'ordre de 5 à 10 heures. Son activité, qui se manifeste dans les 2 à 4 heures qui suivent son administration, se maintient pendant 12 à 24 heures. Il est éliminé sous forme inchangée par voie rénale et par voie hépatique dans des proportions similaires.
L'association de ces deux principes actifs, telle qu'elle se présente dans le médicament FRUSAMIL, ne modifie pas les caractéristiques pharmacocinétiques de l'un et l'autre de ces composants.

Indications
- Oedèmes.
- Hypertension.

Posologie et mode d'emploi
FRUMASIL ne doit pas être administré chez l'enfant en-dessous de 14 ans.
Adultes:
Les comprimés sont à prendre le matin.

Oedème: La dose de départ est de 1 comprimé par jour.
La posologie peut être augmentée à 2 comprimés par jour jusqu'à l'obtention de la diurèse souhaitée. Une fois celle-ci obtenue, il convient, pour le traitement d'entretien, de ramener dans la mesure du possible la posologie à 1 comprimé par jour.

Hypertension: La dose usuelle est de 1 comprimé par jour.
En cas de nécessité, cette dose peut être augmentée à 2 comprimés par jour.

Chez les patients âgés, la prudence sera de rigueur et une adaptation de la posologie devra se faire en fonction de la réponse diurétique.

Contre-indictions
- Hyperkaliémie (potassium sérique > 5,3 mmol/litre).
- Insuffisance surrénalienne.
- Insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique (clairance de créatinine 25 ml/min.).
- Anurie.
- Affection rénale progressive sévère.
- Déséquilibre électrolytique.
- Etat de déshydratation ou de choc.
- Etat précomateux accompagnant une cirrhose.
- Hypovolémie.
- Prise concomitante de suppléments potassiques ou de diurétiques d'épargne du potassium.
- Hypersensibilité connue au furosémide et à l'amiloride.
- FRUSAMIL est contre-indiqué chez l'enfant, son innocuité à l'égard de ce groupe d'âge n'ayant pas été établie.
- Les patients diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière, en raison du risque important d'hyperkaliémie dans ce groupe.

Effets indésirables
Des malaises, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhées ou constipation peuvent survenir.
Des réactions cutanées sont possibles.
De rares complications peuvent entraîner des risques de troubles psychiques mineurs, anomalies des tests de la fonction hépatique, de l'ototoxicité.
Rarement, une dépression médullaire peut se produire, nécessitant un arrêt du traitement.
Bien que réduit par l'association du furosémide à l'amiloride, un risque d'hyperkaliémie n'est pas à exclure, surtout en cas d'insuffisance rénale.
Le furosémide peut rendre manifeste un diabète latent.
Les patients souffrant d'hypertrophie prostatique ou de troubles de la miction présentent un risque accru de développement d'une rétention urinaire aiguë au cours d'un traitement par diurétiques.
FRUSAMIL peut augmenter l'uricémie avec risque de déclenchement d'une crise aiguë de goutte.
Des altérations sanguines ont été rapportées dans de rares cas, suite à l'utilisation du furosémide. De même, quelques cas d'atteinte hépatique et de paresthésie ont été rapportés.

Précautions particulières
Les sujets traités avec ce médicament doivent être régulièrement suivis, et il convient de contrôler fréquemment la kaliémie ainsi que l'équilibre hydro-électrolytique, ceci pour prévenir une déshydratation excessive.
FRUSAMIL doit être administré avec la plus grande prudence chez les patients âgés et chez ceux présentant des risques d'obstruction des voies urinaires ou des troubles pouvant entraîner des désordres électrolytiques.
Une attention particulière est également requise pour les patients digitalisés, les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques, les diabétiques et les patients ayant des antécédents de goutte.
En cas de réactions cutanées (rash, prurit) il est nécessaire d'arrêter le traitement.
Il convient de surveiller l'hématopoïèse par des examens périodiques pendant le traitement.
Il peut être nécessaire d'augmenter les doses d'hypoglycémiants chez les diabétiques.
Des risques d'hypernatrémie, d'hyponatrémie, d'hypochlorémie et d'augmentation de l'azoturie existent en cas de diurèse prononcée, surtout chez les patients gravement malades. Il convient donc de surveiller étroitement les électrolytes sanguins et l'urée chez tous les patients.
La présence d'une insuffisance cardiaque chez des patients du 3[me] âge peut rapidement mener à une diminution de la clairance de la créatinine (20 ml/min.), ceci contre-indique l'utilisation du FRUSAMIL.

Grossesse et lactation
A défaut de donnée suffisantes, FRUSAMIL ne sera pas administré pendant la grossesse et la lactation.

Interactions
FRUSAMIL associant l'amiloride au furosémide réduit les risques d'hypokaliémie liés au furosémide. Il convient cependant de tenir compte des interactions propres à chaque composant.
Les interactions propres au furosémide sont les suivantes:
- Avec les digitaliques, il convient de surveiller la kaliémie car une carence potassique augmente la sensibilité du cœur à la digitale.
- Avec le lithium, il faut surveiller attentivement les concentrations plasmatiques en lithium, car l'excrétion tubulaire du lithium est inhibée par ce diurétique.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent diminuer l'activité de nombreux diurétiques et accroître le risque d'insuffisance rénale.
- L'effet anticoagulant du warfarin peut être augmenté par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques.
- Le probénécid peut diminuer la clairance rénale du furosémide.
- Une augmentation des effets myorelaxants de la tubocarine peut être provoquée par le furosémide.
- Le furosémide renforce les effets antihypertenseurs des autres agents antihypertenseurs. Danger d'hypotension sévère avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Un ajustement conséquent de la posologie peut être nécessaire.
- Le furosémide peut potentialiser la toxicité des antibiotiques néphrotoxiques et/ou ototoxiques.

Les interactions propres à l'amiloride sont les suivantes:
- Les sels de potassium et les diurétiques d'épargne potassique sont contre-indiqués avec l'amiloride en raison du risque d'hyperkaliémie sévère qu'une telle association pourrait entraîner.
- Une interaction avec la digoxine a été décrite sous la forme d'une suppression de l'effet inotrope positif de la digoxine par l'amiloride.

Conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines
Il n'y a pas lieu de penser que FRUSAMIL ait un effet quelconque sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Surdosage
En cas de surdosage, de l'hypovolémie par déshydratation, des troubles électrolytiques, de l'hyperkaliémie, un état de choc, peuvent être observés.
Le traitement consiste en une compensation des pertes hydriques et une correction du déséquilibre électrolytique et notamment l'hyperkaliémie.
Il convient de faire vomir le patient et d'opérer un lavage gastrique.
Appliquer un traitement symptomatique et un traitement de soutien.
En cas de manifestation d'hyperkaliémie, appliquer les mesures propres à abaisser le potassium sérique.

Conservation
Conserver au frais (8-15° C) ou au réfrigérateur (2-8° C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Stabilité: La date de péremption est indiquée sur l'emballage en regard du sigle EX. Les 4 chiffres placés après ce sigle désignent le mois (premier jour) et l'année à partir desquels le produit sera périmé.

Délivrance
Prescription médicale.

Dernière mise à jour de la notice
1 juillet 1988.

La tomodensitométrie et la résonance magnétique ne sont indiquées qu'en cas de grosse tumeur d'histologie à priori suspecte pour rechercher une infiltration de la base du crâne ou une extension para-pharyngée.

La biopsie est certainement contre-indiquée vu le risque important de blessure du nerf facial. Les adhérences dues à une telle biopsie rendraient aussi une éventuelle chirurgie très difficile.

CONCLUSION

Le traitement de choix est constitué par la parotidectomie totale que Conley (3) et Miehlke (4) identifient à la chirurgie de la portion extrapétreuse du nerf facial.

Il s'agit d'une chirurgie très particulière, bien codifiée par Guerrier (5).

Le premier pas consistera **toujours** à rechercher le nerf facial entre sa sortie du trou stylo-mastoïdien et son entrée dans la parotide. Les points de repère sont constitués par

- le conduit auditif externe cartilagineux et son «pointer»; il s'agit d'un processus digitiforme montrant le nerf facial qui se trouve à 7,5 mm environ en avant et en dedans (5).
- la rainure du digastrique dans le prolongement de laquelle se trouve le trou stylo-mastoïdien
- la suture tympano-mastoïdienne.

Après repérage du tronc du nerf facial, la dissection se poursuivra jusqu'à la division de ce nerf en deux branches, la branche temporo-faciale et la branche cervico-faciale. Que la tumeur soit sus- ou infra-faciale, la dissection du nerf facial et de tous ses rameaux (classiquement rameau temporal, zygomatique, buccal, mandibulaire et cervical) devra se poursuivre jusqu'à la périphérie de la glande.

Cette chirurgie peut se compliquer du fait de la taille de la tumeur rendant le repérage du nerf facial difficile ou encore de l'existence de nombreuses variantes anatomiques de division du nerf facial.

L'indication de la parotidectomie totale (résection du lobe superficiel et profond de la parotide séparés par le nerf facial) repose sur le fait que les cystadénolymphomes sont pluri-focaux dans une glande dans 4% des cas. Ceci est aussi vrai pour les tumeurs mixtes.

Il faut toujours avoir présent à l'esprit que les interventions sur les parotides déjà opérées sont grevées d'un risque très important de blessure de ce nerf!

Les cystadénolymphomes apparaissent aussi de façon bilatérale dans 7,5% des cas (1), ceci est vrai pour notre deuxième observation.

Enfin Seifert et Miehlke ont remarqué que ces cystadénolymphomes étaient associés dans 3% des cas à des tumeurs mixtes, des tumeurs muco-épidermoïdes, des carcinomes ou encore des lymphomes! Ceci rend l'examen interne très important de même qu'une surveillance post-opératoire qui s'impose toujours.

Plus récemment le terme d'adénome lymphoïde a été proposé pour qualifier ces tumeurs et rendre compte du rôle particulier du tissu lymphoïde dans la glande parotide. (6).

1. SEIFERT-MIEHLKE
   Speicheldrüsenkrankheiten
   Thieme Verlag 1984
2. THACKRAY, SOBIN
   Histological typing of salivary gland tumors.
   Org. Mond. de la Santé, Genève 1972.
3. JOHN CONLEY
   Salivary glands and the facial nerve
   Thieme – Stuttgart 1975.
4. MIEHLKE
   Chirurgie der Nerven: Meine Gesichtspunkte.
   Arch. Oto-Rhino-Laryngol.
   231 (1981) 464.
5. GUERRIER YVES
   Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale, Masson 1980.
6. DUTHY Eric
   Oedème lymphoïde de la parotide.
   Etude d'une série récente de 38 observations.
   Thèse Lyon 1988.


ICI

Lettre à l'éditeur

Le virus vaccinal et l'arthrite rhumatoïde

Cher Confrère,

Le virus vaccinal est sorti de la scène épidémiologique après avoir joué le rôle que nous lui connaissons, celui de vaccin vainqueur de la variole. Est-ce tout? Peut-être. Le virus vaccinal a été suspecté de jouer un rôle déterminant dans la genèse de l'arthrite rhumatoïde. Dans une enquête, il faut en effet suspecter tout le monde, même les bienfaiteurs. Or, dans le livre récent de Luis ESPINOZA «Infections in Rheumatic Disease» (Grune and Stratton, 1988) le virus vaccinal échappe à cette suspicion. Si Espinoza parle peu des rapports de la vaccine et de l'arthrite rhumatoïde, c'est qu'il n'y a pas eu de travaux récents sur la question. Raison suffisante pour y revenir.

Si l'arthrite rhumatoïde a une étiologie infectieuse, le germe en cause doit être un germe ubiquitaire, la maladie étant répandue à peu près également sur tout le globe. Il est entendu en outre que le terrain, toujours important, devrait jouer un rôle particulièrement important dans ce cas, étant donné que la maladie ne se développe que dans 1 à 3% de la population. Des germes ubiquitaires, il y en a, mais un germe devenu ubiquitaire par la main de l'homme depuis bientôt deux siècles, c'est le virus vaccinal. L'arthrite rhumatoïde serait-elle aussi une affection «moderne», dont l'incidence ne se serait développée que depuis deux siècles, parallèlement à la vaccination de plus en plus généralisée? La première vaccination antivariolique eut lieu en 1796 (JENNER). La première description de l'arthrite rhumatoïde est celle d'Auguste LANDRÉ-BEAUVAIS dans sa thèse sur la «goutte asthénique primitive» en 1800. Si les Anciens d'avant 1800 ne décrivirent pas cette maladie si typique et si facile à recon-

Bull. Soc. Sci. Méd.
p. 67 - N° 1/1990

naître, c'est qu'elle devait être rare. Rare comme la vaccine? C'est une idée que M.F. KAHN avait signalée en 1979, et que B. AMOR avait discutée avec les rhumatologues luxembourgeois en 1984. La conclusion provisoire: 1. le virus vaccinal est un virus si gros que, s'il était présent dans les tissus rhumatoïdes, il y a longtemps qu'il y aurait été vu; 2. il n'y a pas de réaction immunologique particulière au virus vaccinal dans l'arthrite rhumatoïde. Ces deux arguments ne sont pas mortels pour l'hypothèse.

Si l'hypothèse était vraie, l'arthrite rhumatoïde devrait se raréfier petit à petit, parallèlement à la récession du virus vaccinal. Ce serait un argument épidémiologique probant. Mais combien plus satisfaisante serait la découverte du rôle du virus vaccinal dans l'arthrite rhumatoïde avant sa disparition.

Il n'est pas question de discuter ici les mécanismes par lesquels les virus sont capables de provoquer des arthrites, même chroniques, les chapitres 11 à 18 du livre d'ESPINOZA le font amplement. De même le chapitre de Nathan J. ZVAIFLER dans «Arthritis and Allied Conditions». Il s'agit ici uniquement de rappeler quelques raisons de ne pas négliger l'hypothèse vaccinale.

Le virus vaccinal ne possède apparemment pas de tropisme bien prononcé pour les articulations: la complication ostéo-articulaire surviendrait dans moins de 1% des vaccinations (NITZKIN J.L., ANDERSON L., SKAGGS J.W., et al.: Complications of smallpox vaccination in Kentucky in 1968, J. Ky. Med. Assoc. 69:184-190, 1971). En 1969 HOLTZMAN C.M. consacre une publication à l'arthrite postvaccinale (Postvaccination Arthritis. N. Eng. J. Med. 280:111-112, 1969). En 1965 SILBY, H.M., FARBER, R., O'CONNEL, C.J., ASHER, J. and MARINE, E.J. (Acute monarticular arthritis after vaccination. Ann. Int. Med. 62:347-350, 1965) publient un cas. En 1949, SEWALL S. (Vaccinia osteomyelitis. Report of a case with isolation of the vaccinia virus. Bull. Hosp. Joint Dis. 10:59-63, 1949) avait isolé le virus vaccinal de l'ostéomyélyte postvaccinale.

Il faut se rappeler ici que si, parmi les virus qui provoquent des arthrites, certains ont été démontrés dans des synoviales ou les liquides synoviaux (l'herpes simplex virus dans deux cas, le cytomégalovirus dans un cas, le virus de la rubéole plusieurs fois, le virus de la variole . . .), d'autres virus n'ont pas (encore?) été démontrés dans le tissu des arthrites qu'ils provoquent pourtant (le virus des oreillons, certains alphavirus, certains parvovirus, l'Epstein-Barr virus, le virus Coxsackie, le virus Echo, les adénovirus . . .). Le tropisme apparemment si faible du virus vaccinal pour l'articulation, comparé à celui des autres virus, nous paraît donc assez fort dans le contexte des autres arthrites virales.

Il faut se demander aussi s'il a été regardé au bon endroit. Parmi les tissus articulaires, la synoviale et le liquide synovial ne sont peut-être pas les plus propices à la découverte du virus. Le cartilage peut mettre à l'abri un germe en mal de tolérance, mais le cartilage n'est généralement pas examiné. La même réflexion peut s'appliquer à l'os voisin et aux ganglions lymphatiques qui drainent l'articulation. [En 1939 GORDON a observé, chez le lapin infecté de vaccine par voie intraveineuse, de la monarthrite, de la polyarthrite, de la fibrosite, et retrouvé le virus vaccinal dans les ganglions voisins des articulations touchées. Le virus de la variole, cousin biologique et «attrape» antigénique du virus vaccinal, provoque chez 0,25% à 0,50% des malades atteints de variole une arthrite qui est «très différente des autres arthrites virales. Elles résultent d'une ostéite virale.» (DE SEZE)].

Sur le plan de la pathologie comparée, à la recherche de similitudes entre l'arthrite rhumatoïde chez l'homme et la vaccine chez l'animal bovin, on peut retrouver dans l'ancienne description de la vaccine par HERING (Specielle Pathologie und Therapie für Thierärzte, 1858) les curieuses coïncidences suivantes: la prédilection pour le sexe féminin, pour les tranches d'âge moyennes de la vie, pour les animaux stressés et particulièrement pour la période qui suit la mise-bas . . ., coïncidences curieuses, mais non probantes.

Il existe des complications communes à l'arthrite rhumatoïde et à la vaccination antivariolique: la kératite, la conjonctivite, l'iridocyclite, la vascularite, la péricardite, la néphrite . . ., coïncidences curieuses, mais non probantes.

Dans le chapitre des complications de la vaccination antivariolique nous trouvons, après l'ostéomyélite vaccinale, une foule de données sur le virus vaccinal et ses arthrites:

Echinacin® Dr. Madaus

stärkt die Abwehrbereitschaft des Körpers!

- *bei geschwächter Abwehr*
- *Infektionsanfälligkeit*
- *chronischen Infektionen der oberen Luftwege, der Bronchien*

Da hilft die gezielte Stoßtherapie mit Echinacin Dr. Madaus.



Igeln Sie sich ein!

So wie der zusammengerollte Igel seine Stacheln nach allen Seiten ausstreckt um sich gegen eine Gefahr zu schützen, so beschützt Sie Echinacin Dr. Madaus

- *Infektionen der Harnwege, Pilzinfektionen, Herpes*
- *Anfälligkeit gegen Schnupfen, Erkältung, Grippe*

Hier hilft die vorbeugende Behandlung mit Echinacin Dr. Madaus.

Diese Pflanze stimuliert und verbessert das Immunsystem

Echinacin Dr. Madaus wird aus dem Press-Saft der frisch blühenden Igelkopf-Pflanze (Echinacea purpurea) gewonnen. Es hat sich gezeigt, daß die besonders schonende Verarbeitung der Pflanze im Frischzustand, so wie dies bei Echinacin Dr. Madaus angewendet wird, zu einem Präparat führt, mit dem große Heilerfolge erzielt werden können.



Zusammensetzung

1 Ampulle Echinacin zu 2 ml enthält 0,1 g Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpureae
100 g Echinacin Liquidum enthalten 80,0 g Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpureae
100 g Echinacin Salbe enthalten 16,0 g Preßsaft aus Herba recens Echinaceae purpurea

Gegenanzeigen: Echinacin soll nicht angewendet werden bei bekannter Allergie gegen Korbblütler.

Echinacin Dr. Madaus, ist Tropfen für Tropfen natürliche Abwehrkraft, die auch von Kindern eingenommen werden kann.



Vertretung **Integral S.A.**
L-2339 Luxemburg

Madaus AG D-5000 Köln 91

Apothekenpflichtig

Xanax®

Upjohn

In „Eugen HAAGEN: Viruskrankheiten des Menschen": „Das Vacciniavirus kommt auch als Ursache der Arthritis in Frage (CHATTERJEE 1960; COCHRAN u.a. 1963; DOSTAL und LORENZ 1966). SILBY u.a. 1965 teilten einen Fall von monartikulärer Arthritis p.v. mit Virusnachweis in der Synovialflüssigkeit mit (s. auch J. Paed., 1965). EHRENGUT 1966 berichtete über eine Synovitis des Hüftgelenkes bei zwei älteren Erstimpflingen 11 Tage p.v., die schnell wieder abheilte. Nach HERRLICH u.a. 1965 wird in manchen Fällen von Knochen- und Gelenkerkrankungen wegen des zu großen Zeitabstandes der Zusammenhang zwischen vorausgegangener Pockenschutzimpfung nicht mehr erkannt. Bei chronischer Polyarthritis kann nach Wiederimpfung eine Verschlechterung beobachtet werden (LAMACHE u.a. 1956, 1962). Ehrengut 1966 stellte nach Impfung eines 70jährigen mit chronischer Arthritis, bei dem 14 Tage zuvor eine Hydrocortisonbehandlung abgesetzt worden war, eine gut abheilende „Vaccinia" fest. HERRLICH u.a. 1965 beobachteten einen der seltenen Fälle von Rheumatismus nach Pockenschutzimpfung bei einem 12jährigen Mädchen. Nach Wiederimpfung mit Pustelreaktion trat eine mäßige Schmerzhaftigkeit im rechten Schulter- und Kniegebiet unter leichter Temperaturerhöhung auf, die nach Aspirinbehandlung schnell abklang. EHRENGUT 1957 beobachtete nach Wiederimpfung mit Pustelreaktion 9 Tage p.v. einen rheumatischen Schub. Zur Frage, ob eine Pockenschutzimpfung bzw. das Vacciniavirus eine seit Jahren bestehende rheumatoide Arthritis aktualisieren oder ein Rezidiv auslösen kann, gibt EHRENGUT 1970 an, daß ein enger Zusammenhang zwischen Impfung und Manifestation einer derartigen Arthritis beobachtet worden ist, sowie daß nach der Impfung mit einer Verschlechterung des derzeitigen Zustandes gerechnet werden muß . . ."

A défaut d'être probantes, ces coïncidences et analogies sont troublantes et doivent éveiller les soupçons.

Il est possible d'accumuler d'autres arguments indirects en faveur de l'étiologie infectieuse de l'arthrite rhumatoïde. C'est ce que fait Nathan J. ZVAIFLER in Arthritis and Allied Conditions. Je ne cite que la conclusion:

«. . . il apparaît dans l'état actuel des recherches que la maladie (ou les maladies) que nous appelons arthrite rhumatoïde se révèlera due à l'exposition de certains individus possédant une constitution génétique particulière à un agent infectieux. La maladie pourrait résulter d'une réponse immunitaire inappropriée à un agent ubiquitaire . . .»

Il est également intéressant de tirer des parallèles avec une maladie postinfectieuse articulaire dont on connaît le germe, le rhumatisme articulaire aigu. Dans cette maladie on observe de curieux phénomènes qui peuvent fournir des points de départ à des réflexions sur l'arthrite rhumatoïde. Les citations proviennent d'Angelo TARANTA in «Arthritis and Allied Conditions».

«La pauvreté et le surpeuplement: le taux de transmission de la pharyngite streptococcique est inversement proportionnel à la distance entre les lits des soldats risquant une infection et les lits des soldats déjà infectés . . . Des contacts interpersonnels multiples peuvent mener à une épidémie, non seulement parce qu'ils accroissent le risque de contagion, mais aussi parce que des transferts en série de patient à patient peuvent conduire à la sélection des mutants streptococciques qui produisent le plus de protéine M et pour cette raison résistent mieux à la phagocytose . . .»

(Des passages successifs peuvent également modifier le tropisme du virus vaccinal. De petites épidémies de vaccine par hétéro-inoculation ont été observées, de même des cas évoluant sans éruption, de même des cas évoluant comme des rhumes, des bronchites, des angines, des pneumonies . . .).

«La malnutrition protéique du rat le rend moins résistant aux infections streptococciques . . .; le taux de manifestation d'un RAA après une épidémie de pharyngite exsudative streptococcique est d'environ 3% . . .»

(Le taux maximum d'AR rapporté dans une région est de 3% également, à Heinola en Finlande; l'AR est plus grave chez les mères de familles nombreuses, dans les familles avec difficultés matérielles; moindre résistance de l'individu ou plus grand risque d'infection et de réinfection?)

«La production d'anticorps contre au moins un antigène streptococcique extracellulaire est une condition sine qua non à l'apparition d'un RAA. (. . .) La persistance de l'organisme dans l'hôte est d'une importance critique pour le développement du

RAA, peut-être plus importante que la quantité d'anticorps. (. . .) La fréquence variable selon l'âge est fonction de la fréquence des infections streptococciques (. . .) L'âge influence également la symptomatologie du RAA (arthrites relativement plus fréquentes chez les plus âgés) etc., etc. . . .»

(Dans la polyarthrite, les virus vaccinaux des enfants réinfectent-ils les mères lors des vaccinations?)

Il faut nous intéresser évidemment aussi aux propriétés des poxvirus en général et du vacciniavirus en particulier. Dans le traité de HAAGEN nous trouvons: «(lors d'infections expérimentales chez l'animal) les corpuscules manquent dans les cellules osseuses, cartilagineuses et musculaires . . .»

(Pourquoi justement dans ces tissus qui nous intéressent? Le virus s'y trouverait-il sous une forme (débris antigéniques?) difficile à mettre en évidence? Le virus y résisterait-il moins bien?)

«Ils ont été retrouvés dans des cellules conjonctives aussi bien qu'endothéliales et épithéliales (. . .); certains possèdent même un tropisme marqué pour le mésoderme (. . .); par passages successifs artificiels sur divers hôtes on peut provoquer des modifications persistantes des propriétés biologiques du virus, par exemple son tropisme: ainsi par des inoculations intracérébrales chez le lapin on a obtenu un vacciniavirus neurotrope (. . .); avant la généralisation par une seconde virémie, le virus se multiplie dans le système réticulo-endothélial, surtout dans le foie et la moelle osseuse (. . .); les poxvirus peuvent déclencher une prolifération cellulaire (. . .); la vaccination cutanée du lapin entraîne une hyperphlogistie parallèle à la réaction allergique retardée contre l'antigène vaccinal (Heilmeyer 1965) (. . .); le virus peut survivre très longtemps en-dehors de l'organisme (. . .)»

(Que savons-nous de la diffusion du virus dans la nature, en-dehors des hôtes affectés d'une maladie apparente?)

«Le virus inactivé par la chaleur peut être réactivé; le phénomène d'homoréactivation s'observe parmi tous les poxvirus, indépendamment de leur degré de parenté . . .; d'après FENNER et WOODROOFE 1960 même une hétéroréactivation de poxvirus par des virus étrangers à ce groupe (psittacose, laryngotrachéite infectieuse, herpès, grippe, Murraytal-Fieber, Rickettsies) était possible (. . .); le virus est résistant aux basses températures (. . .); l'irradiation solaire, de même que l'irradiation UV et l'irradiation ionisante, entraîne une inactivation rapide du virus . . .»

(Si le virus circule, c'est donc apparemment en milieu urbain et dans un climat froid et peu ensoleillé que ses chances de survie sont les plus grandes en-dehors de l'hôte. Ses chances de réinfestation et de passages successifs d'hôte à hôte seraient les plus grandes là où la densité de population est la plus grande. Les voies d'infestation privilégiées seraient alors probablement non pas cutanées mais respiratoires et digestives supérieures.)

«Les lapins infectés par voie nasale présentaient un catarrhe nasal aigu, les sécrétions contenaient le virus, l'inflammation s'étendait aux conjonctives, le virus se retrouvait dans les ganglions cervicaux et plus tard dans le sang (. . .); les lapins infectés par inhalation présentaient une légère affection respiratoire; pour réussir une infection respiratoire il suffisait apparemment d'un peu plus d'une particule infectieuse; l'extension de l'infection se faisait par les ganglions régionaux suivie de la généralisation par voie sanguine; le virus a été retrouvé dans les leucocytes (. . .) Les souris infectées par voie intranasale présentaient un rhume, la transmission de l'infection par les sécrétions de nez à nez réussissait de façon régulière, après 3 à 4 jours se développaient les signes macroscopiques d'une pneumonie, les souris infectées par voie intranasale passaient le virus apparemment par voie aérienne aux souris saines de la même cage. (. . .) Les singes ne faisaient pas de généralisation de l'infection après inoculation des muqueuses nasales et orales, l'infection aérogène par contre déclenchait une pneumonie et une généralisation sans exanthème (. . .) Sur la membrane chorioallantoïde infectée la glycolyse fut trouvée augmentée. (. . .) Il est possible de cultiver le virus sur ou en présence de nombreux autres microorganismes: levures, staphylocoques, B. subtilis, spéroplastes d'E. coli (bactéries L? mycoplasmes?) . . .»

Nous apprenons encore dans HAAGEN que diverses substances chimiques peuvent inactiver le virus: certains quinoléiques de synthèse, l'acide hyaluronique, la bile, des acides biliaires, presque toutes les purines, des composés thiols, des cytostatiques . . .,

et que la dexamétasone à faibles doses augmente la production de foyers sur la membrane chorioallantoïde tandis que des doses fortes inhibent le développement du virus . . .

Je cite à dessein les extraits qui doivent faire tiquer le rhumatologue. Avouons que les coïncidences se multiplient à un point tel qu'elles ne devraient plus relever du hasard.

Alors, ce que le processus rhumatoïde vise à éliminer ou à circonscrire avec plus ou moins de bonheur, ne serait-ce pas le virus vaccinal ou ses débris dans divers tissus, dont le cartilage et l'os sous-chondral, où il ne cause en règle générale pas trop de dégâts, en raison de son agressivité réduite et de la réaction immunitaire «normale»? Dans le tissu conjonctif l'acide hyaluronique omniprésent l'inactive, mais ne l'élimine pas. A la faveur de réinfections répétées, surtout familiales, peuvent se produire dans certains cas des «booster effects», dans d'autres cas des «désensibilisations» ou «paralysies immunitaires sélectives». Témoins, les réactions immunes variables et complexes de l'arthrite rhumatoïde. Ces réactions n'ont pas nécessairement une ressemblance avec la réaction sérologique ou cellulaire antivaccinale normale, qui peut ne pas être perturbée.

Que faire? Partir à la recherche de virus ou de débris viraux dans le cartilage et l'os sous-chondral; et ne pas se laisser arrêter par le fait, probable, qu'on trouvera les mêmes «particules» dans l'arthrose par exemple, ou dans les articulations normales, qui ont manifestement un mécanisme de défense, ou de tolérance, différent.

Paul Hemmer,
Luxembourg

VACCINATION TETANOS-DIPHTERIE-COQUELUCHE
CHEZ L'ENFANT

PRIMOVACCINATION

2-3 MOIS 1ERE INJECTION **DITEPER**
3-5 MOIS 2EME INJECTION **DITEPER**
4-6 MOIS 3EME INJECTION **DITEPER**

(INTERVALLE ENTRE DEUX INJECTIONS 4-8 SEMAINES.)

INJECTIONS DE RAPPEL

18-24 MOIS 4E INJECTION **DITEPER** ou **TD** (SI FORTE REACTION A PER)
5 - 6 ANS 5E INJECTION **TD** ou **Td** (SI FORTE REACTION A D)
15-16 ANS 6E INJECTION **TD** ou **Td**

REMARQUES

1) L'ESPACEMENT DES INJECTIONS D'UN PROGRAMME COMPLET (3 INJECTIONS PLUS 1 RAPPEL) NE FAIT QUE RETARDER L'IMMUNITE COMPLETE SANS NUIRE A SA QUALITE A CONDITION DE S'ECHELONNER SUR UNE PERIODE DE 2 ANS. IL N'Y A DONC PAS LIEU DE MULTIPLIER LES INJECTIONS EN CAS DE DEPASSEMENT DU DELAI HABITUEL CHEZ UN NOURRISSON.

2) TOUTE INJECTION DE RAPPEL CHEZ L'ENFANT DOIT LE PROTEGER CONTRE LE TETANOS ET LA DIPHTERIE. IL FAUT DONC, EN FONCTION DE LA TOLERANCE, UTILISER L'ASSOCIATION TD ou Td.

3) MARCHE A SUIVRE EN CAS DE PLAIE:

3.1. LAVER,DESINFECTER ET DEBRIDER AU BESOIN CHIRURGICALEMENT
3.2. VERIFIER L'ETAT D'IMMUNITE.SE FIER AU SEUL CARNET DE VACCINATION
3.3. EN PRATIQUE:

ETAT IMMUNITAIRE	SERUM ANTI-TETANOS	VACCIN TD/Td
PAS DE VACCINATION ou NON-DOCUMENTEE:	OUI	OUI 3 DOSES
VACCINATION INCOMPLETE:	OUI	1 SEULE DOSE
VACCINATION CORRECTE, DOCUMENTEE, DERNIERE INJECTION DATANT DE MOINS DE 5 ANS	NON	NON
VACCINATION CORRECTE, DOCUMENTEE, DERNIERE INJECTION DATANT DE PLUS DE CINQ ANS	NON	OUI 1 SEULE DOSE
VACCINATION DE BASE CORRECTE, DOCUMENTEE, DERNIERE INJECTION DATANT DE PLUS DE 10 ANS	OUI	OUI 1 SEULE DOSE

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES
MAI 1989

VACCINATION TETANOS-DIPHTERIE CHEZ L'ADULTE

ADULTE NON VACCINE

1ere INJECTION
2eme INJECTION :30 - 60 JOURS APRES LA 1ere INJECTION
3eme INJECTION : 6 - 12 MOIS APRES LA 2eme INJECTION
RAPPEL TOUS LES 10 ANS APRES LA DERNIERE INJECTION

ADULTE VACCINE ANTERIEUREMENT

RAPPEL TOUS LES 10 ANS (UNE SEULE INJECTION DE Td)

REMARQUES IMPORTANTES

1. VACCINER SIMULTANEMENT CONTRE TETANOS ET DIPTHERIE
2. UTILISER CHEZ L'ADULTE UNE DOSE NORMALE DE VACCIN ANTI-TETANOS ET UNE DOSE ADULTE (DOSE REDUITE = d) DE VACCIN ANTI-DIPHTERIE (Td)
3. SI LE SCHEMA DE VACCINATION EST INTERROMPU DEPUIS MOINS DE 20 ANS, IL SUFFIT DE RECOMMENCER AVEC L'INJECTION MANQUANTE; INUTILE DE RECOMMENCER DES LE DEBUT.
   EXEMPLE: 1ere INJECTION MAI 1974
   2eme INJECTION JUIN 1974
   LE PATIENT EST REVU EN CONSULTATION EN 1988:
   IL SUFFIT DE FAIRE UNE INJECTION QUI EST A CONSIDERER COMME LA 3eme ET ENSUITE UN RAPPEL TOUS LES 10 ANS.
4. LA GROSSESSE ET LES ETATS DE DEFICIENCE IMMUNITAIRE NE SONT PAS DES CONTRE-INDICATIONS POUR LA VACCINATION TETANOS-DIPHTERIE.
5. CHAQUE INJECTION EST NOTEE DANS UN CARNET DE VACCINATION ET CERTIFIEE PAR LA SIGNATURE DU MEDECIN QUI LA PRATIQUE OU SOUS LA RESPONSABILITE DUQUEL ELLE EST PRATIQUEE
6. LES VACCINS SONT STOCKES ENTRE 4 - 8^{0} C
7. CONTROLER LE CARNET DE VACCINATION FAIT PARTIE DE LA VISITE MEDICALE DE ROUTINE
8. MARCHE A SUIVRE EN CAS DE PLAIE:
   8. 1. LAVAGE, DESINFECTION ET EVENTUEL DEBRIDEMENT CHIRURGICAL DE LA PLAIE
   8. 2. VACCINATION ANTERIEURE CORRECTE: SE FIER UNIQUEMENT AU CARNET DE VACCINATION
   8.3. EN PRATIQUE:

ETAT IMMUNITAIRE	SERUM ANTI TETANOS	VACCIN Td
PAS DE VACCINATION OU NON DOCUMUMENTEE	OUI	3 DOSES
VACCIN. INCOMPLETE: MOINS DE 3 DOSES	OUI	1 SEULE DOSE
VACCINATION CORRECTE, DOCUMENTEE, DERNIERE INJECTION DATANT DE MOINS DE 5 ANS	NON	NON
VACCINATION CORRECTE, DOCUMENTEE, DERNIERE INJECTION DATANT DE PLUS DE 5 ANS	NON	OUI 1 SEULE DOSE
DOCUMENTEE, DERNIERE INJECTION DATANT DE PLUS DE 10 ANS	OUI	OUI 1 SEULE DOSE

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES
MAI 1989

Livres

CHRONIC ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT TEAR

Knee function and knee extensor muscle size, morphology and function before and after surgical reconstruction

Auteur: Lars-Gunnar Elmqvist

But de l'ouvrage: thèse présentée à l'Université UMEA – Suède – 1988

JSSN 0346-6612 – pages 137

L. Schuman
Luxembourg

Ce travail prospectif, méthodique, fort bien documenté du point de vue scientifique, se situe dans le cadre du traitement opératoire de la lésion du ligament croisé antérieur et de la recherche du meilleur programme kinésithérapique post-opératoire.

La technique opératoire utilisée est celle de Marshall (1969): reconstruction intra-articulaire avec un lambeau tendineux rotulien non renforcé par un ligament artificiel.

Le nombre de patients examinés/traités et réexaminés à 28 mois post-opératoires est de 29, répartis en 2 sous-groupes avec immobilisation soit à 30° de flexion du genou, soit à 70° de flexion du genou et ceci pendant 6 semaines post-opératoires avec 2 programmes différents de réhabilitation physique.

Le but fondamental de ce travail éminemment scientifique, a été d'examiner en pré-op et post-op:

1. La fonction des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou au moyen d'une étude morphométrique par le scanner.
2. la fonction contractile musculaire au moyen de l'électromyographie et en rapport avec les exercices isokinétiques;
3. l'état histologique du muscle vaste externe en pré-op et après 6 semaines d'immobilisation et selon les différentes positions, c'est-à-dire à 30 ou à 70° de flexion du genou, puis ultérieurement après que les deux programmes de rééducation kinésithérapique fonctionnelle différents aient été réalisés.
4. d'évaluer le travail musculaire du muscle quadriceps sous les points de vue: travail optimum, endurance maximale, relation fatigabilité/endurance par deux programmes kinésithérapiques différents: 1) par le travail isokinétique et 2) par le programme contre résistance progressive.

La conclusion de ce travail est: 1° les résultats excellents et bons sont de 93% pour la méthode opératoire utilisée et le type d'immobilisation à 30° ou à 70° de flexion ne permet d'influencer ce résultat au bout de 28 mois de traitement, bien que du point de vue morphométrique, l'amyotrophie quadricipitale est moindre pour une immobilisation à 70° que pour celle de 30° et que le programme isokinétique a permis pour ce groupe une reprise de l'activité légèrement plus rapide.

L'instabilité ligamentaire résiduelle au bout de 28 mois n'est pas influencée par l'un des deux programmes de réhabilitation qui aboutissent tous les deux à des résultats similaires.

L'amélioration de l'instabilité pré-opératoire est de 66% en post-opératoire en comparaison par rapport à l'état pré-opératoire.

Pour expliquer ce fait l'auteur émet l'hypothèse que c'est la perte de la fonction des méchanorécepteurs se situant au niveau du ligament croisé antérieur qui serait responsable de cet état résiduel.

«L'EPAULE DOULOUREUSE CHIRURGICALE»

n° 33, Cahiers d'enseignement de la SOFCOT
Expansion Scientifique Française 1988

L. Schuman
Luxembourg

Les chapitres du présent ouvrage, édité en 1988, traitent l'anatomie fonctionnelle de l'articulation scapulo-humérale et des articulations connexes; des méthodes d'exploration de celle-ci dont in extenso la valeur de l'arthroscopie exploratrice et ses possibilités thérapeutiques.

Suivent dès lors les exposés de technique opératoire.

L'épaule rhumatismale est traitée comme une entité à part, séméiologique, médicale, avec ses indications opératoires spéciales.

Un chapitre concernant la rééducation fonctionnelle à la fois de l'épaule douloureuse simple et de la conduite spécifique post-opératoire pour les différentes techniques opératoires utilisées – avec une abondante et précise documentation iconographique – clôture ce 33e cahier d'enseignement de la SOFCOT.

Les auteurs qui traitent les différents chapitres sont de renommée internationale. Bien plus, l'ouvrage représente une mise au point d'actualité des éléments cliniques, radiologiques, scannographiques, arthroscopiques et de technique opératoire dans le cadre de l'étude des **instabilités de l'épaule** (chapitre traité par Chr. GERBER de l'Université de Berne) comportant en conséquence les éléments thérapeutiques qui en découlent. Les problèmes posés par **l'épaule douloureuse chronique du sportif** sont traités par le Professeur MANSAT de Toulouse qui en fait une analyse clinique, précise, minutieuse et qui cite les moyens d'exploration pour les préciser au plus haut degré afin de permettre une thérapie appropriée, permettant de maintenir l'activité sportive car sinon c'est l'abandon pur et simple auquel le sportif aura à se résigner.

Mises à part les lésions de la coiffe des rotateurs, du muscle biceps, des instabilités, l'auteur décrit de façon détaillée les différents problèmes neurologiques spécifiques, les syndromes neuro-vasculaires et les problèmes vasculaires (artériels et veineux), tout en précisant les gestes thérapeutiques salvateurs spécifiques.

Le Professeur COFIELD (Mayo Clinic, Rochester, USA) traite le chapitre des **lésions de la coiffe des rotateurs** en précisant les techniques opératoires (mises à part les techniques par greffe complémentaire) et par l'analyse des résultats obtenus, la valeur spécifique de ces dernières.

L'auteur réfère également sur les échecs de réparation de la coiffe des rotateurs et le traitement appliqué par la suite avec les résultats personnels obtenus.

Les lésions dégénératives de la coiffe des rotateurs sont exposées avec un recul d'une expérience sur 10 ans par le Professeur APOIL dont la recherche d'un procédé simple et fiable de réparation des grandes ruptures a abouti à la technique du lambeau de deltoïde.

Le chapitre: **«quelques réflexions sur le traitement chirurgical des lésions de la coiffe des rotateurs de l'épaule»**, exposé par le docteur PATTE et le Professeur GOUTALLIER, reproduit en fait une expérience couvrant 25 ans de chirurgie de la coiffe des rotateurs, dont les débuts ont été effectués par le Professeur DEBEYRE. Il s'agit sans aucun doute de l'expérience la plus vaste avec une étude très détaillée sur les résultats obtenus dans les différents groupes lésionnels et ceci par rapport aux idées étiologiques évoluant au fil des années.

Un intéressant chapitre couronne cet exposé en décrivant les limites des tentatives de réparation, chapitre qui expose néanmoins les récents procédés envisagés.

Le Professeur FOURNIER expose les aspects médicaux **de l'épaule rhumatismale** avec une parfaite iconographie et le Professeur MANSAT complète par les indications chirurgicales ce même chapitre qui est traité comme une entité à part.

Cet ouvrage représente une valeur à la fois encyclopédique et d'actualité ce qui en fait, comme l'indique Charles S. NEER II, le Président de l'association américaine pour la chirurgie de l'épaule et du coude, en septembre 1988, un «must» pour tous ceux appelés à s'occuper du problème de l'épaule douloureuse chirurgicale.

Gastrosil® Tropfen

Gastrosil® 50 Injektionslösung – Gastrosil® Ampullen

Gastrosil®-Zäpfchen für Kinder und Erwachsene

Gastrosil® Tabletten – Gastrosil®-retard Kapseln

neu: Gastrosil®-retard mite Kapseln

so oder so: Gastrosil®

Das Metoclopramid-Programm

rezeptpflichtig

Zusammensetzung Gastrosil 1 Tablette enthalt Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 10,54 mg (≙ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid) 1 ml Losung
(≙ 17 Tropfen) enthalt Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 5,97 mg (≙ 5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid) 1 Zapfchen fur Erwachsene enthalt Meto-
clopramid 20 mg, Polidocanol 20 mg 1 Zapfchen fur Kinder enthalt Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg Gastrosil Injektionslosung 1 Ampulle (2 ml) enthalt
10 mg Metoclopramidhydrochlorid Gastrosil 50 Injektionslosung 1 Ampulle (10 mg) enthalt 50 mg Metoclopramidhydrochlorid Gastrosil retard: 1 Retard-
kapsel enthalt 31,6 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 30 mg Metoclopramidhydrochlorid) Gastrosil retard mite 1 Retardkapsel enthalt 15,8 mg
Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (≙ 15 mg Metoclopramidhydrochlorid) Indikationen Gastrosil, Gastrosil retard, Gastrosil retard mite Motilitats-
storungen im oberen Magen-Darm-Bereich, z B bei Refluxkrankheit, Magenschleimhautentzundung, Sodbrennen Zur unterstutzenden symptomatischen
Behandlung bei Magen- und Zwolffingerdarmgeschwuren Ubelkeit und Erbrechen bei Leber- und Nierenerkrankungen, Schadel- bzw Hirnverletzungen, Reise-
krankheiten, Migrane, medikamentenbedingte Ubelkeit Bei anhaltendem Schluckauf ist ein Therapieversuch angezeigt Zusatzlich fur Gastrosil retard mite dia-
betische Gastroparese Kontraindikationen Phaochromozytom, prolactinabhangige Karzinome Bei Epileptikern und Patienten mit extrapyramidalmotorischen
Storungen wird Gastrosil nicht empfohlen Patienten mit Sorbit-(Fructose)-Intoleranz, z B bei Fructose-1,6-Diphosphatasemangel, nicht mit Gastrosil Tropfen
behandeln Sauglinge und Kleinkinder sind von der Behandlung mit Gastrosil ausgeschlossen Kinder von 8-14 Jahren, Schwangere und stillende Mutter sollten
Gastrosil nur bei strenger Indikationsstellung einnehmen Nebenwirkungen In Einzelfallen kann nach Einnahme von Gastrosil ein dyskinetisches Syndrom
(Krampfe im Gesichts-, Hals- und Schulterbereich) auftreten Diese Erscheinungen klingen nach Absetzen des Praparates innerhalb einiger Stunden ab i v -Injek-
tion von Akineton (Wz Knoll AG Angaben des Herstellers beachten) bringt die Krampferscheinungen sofort zum Abklingen Gelegentlich kann es zu Unruhe-
zustanden, Mudigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, verstarkter Darmtatigkeit, Erhohung des Prolaktinspiegels im Serum, Milchabsonderung und Brustdrusen-
schwellung kommen Nach Absetzen von Gastrosil verschwinden diese Nebenwirkungen vollstandig innerhalb kurzer Zeit Bei Langzeitanwendung kann es zu
Menstruationsstorungen kommen Gastrosil kann auch bei bestimmungsgemaßem Gebrauch das Reaktionsvermogen soweit verandern, daß die Fahigkeit zur
aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeintrachtigt wird Dies gilt in verstarktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol
Wechselwirkungen mit anderen Mitteln Bei gleichzeitiger Einnahme von Neuroleptika (zentral und peripher dampfende Arzneimittel, z B Phenothiazine)
konnen verstarkt krampfartige Beschwerden auftreten Anticholinergika konnen die Wirkung von Gastrosil einschranken Die Wirkung von trizyklischen Anti-
depressiva, Monoaminoxydase-Hemmern, Sympathikomimetika und Cimetidin kann beeinflußt werden Die Aufnahme von Digoxin aus dem Darm kann ver-
mindert, die Aufnahme von Paracetamol und verschiedene Antibiotika (z B Tetracycline) sowie von Alkohol kann beschleunigt werden

Darreichungsformen und Packungsgroßen Gastrosil Packung mit 20 Tabletten, 50 Tabletten, 100 Tabletten, 20 ml Tropfen, 50 ml Tropfen, 100 ml Tropfen,
5 Zapfchen fur Kinder, 5 Zapfchen fur Erwachsene, 5 Ampullen, Gastrosil retard Packung mit 10 Retardkapseln, 20 Retard-
kapseln, 50 Retardkapseln, Gastrosil retard mite Packung mit 10 Retardkapseln, Packung mit 20 Retardkapseln, Packung mit
50 Retardkapseln, Anstaltspackungen

Stand: Januar 1986

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · D 8500 NURNBERG

Littérature et échantillons Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois S A , Luxembourg



AUTOÉVALUATION EN RÉANIMATION ET MÉDECINE D'URGENCE

Société de Réanimation de langue française

Ch. Harf
Luxembourg

Ce manuel d'autoévaluation a été élaboré sous la direction de la commission scientifique de la SRLF.

Il s'adresse non seulement aux médecins en cours de formation, mais aussi aux médecins réanimateurs confirmés de toutes disciplines. Dans cet ouvrage, 12 chapitres concernent séparément:

Arrêt cardiorespiratoire
Pathologie accidentelle
Cardiologie
Appareil digestif
Hématologie – Hémostase
Pathologie infectieuse
Néphrologie
Nutrition
Pharmacologie
Pathologie respiratoire
Toxicologie

Dans chaque chapitre sont sélectionnés les sujets d'actualité, surtout ayant fait objet de mises au point récentes, avec une implication pratique sur le traitement. Pour la pathologie infectieuse, par exemple, les questions concernent la légionellose, la maladie de Lyme, l'endocardite sur valve prothétique, différentes modalités d'antibiothérapie.

Ces questions sont formulées selon le mode du choix multiple et sont suivies d'un commentaire faisant le point du sujet donné avec 2 à 3 références bibliographiques.

Les critiques que l'on peut faire sont le caractère un peu trop «piège» de certaines questions, mais aussi que quelques

références bibliographiques concernent des journaux et brochures françaises pas toujours accessibles au praticien étranger.

Dans l'ensemble, ce manuel est des plus intéressants, très amusant à lire, on est vite pris au jeu des questions et les commentaires sont des plus instructifs. La lecture de ce petit manuel peut donc être recommandée à tout médecin s'occupant d'états d'urgence de toutes disciplines, qu'il s'agisse de SAMU, d'anesthésie, de cardiologie ou de médecine interne.

Il est actuellement proposé pour 117 FF.

BRONCHODILATATION

Duovent®

EQUILIBREE





484/B/frz

un produit issu de notre recherche

Duovent® aérosol doseur

fenoterol + ipratropium

le bronchodilatateur à double action

Composition
Une bouffée contient 0,1 mg de bromhydrate de fenoterol et 0,04 mg de bromure d'ipratropium

Propriétés
Le fenoterol est un bronchospasmolytique puissant stimulant les récepteurs bêta-2-adrénergiques. Il agit sélectivement au niveau de la musculature bronchique et utérine. Ses effets cardio-vasculaires sont faibles. De plus, le fenoterol stimule le transport mucociliaire et exerce un effet anti-allergique. En inhalation par aérosol-doseur (Berotec), la dose unitaire recommandée est de 0,2 mg (c'est-à-dire une bouffée).
L'ipratropium est un bronchospasmolytique à effet parasympathicolytique qui inhibe la bronchoconstriction réflexe induite par le vague, contrairement à l'atropine. l'ipratropium n'agit pas au niveau du système nerveux central, du fait de la présence dans sa structure chimique d'un groupement ammonium quaternaire. Par inhalation, une très faible dose suffit pour relâcher la musculature bronchique (la dose unitaire délivrée par l'aérosol-doseur d'Atrovent est de 0,02 mg et la dose recommandée (en 1 fois) est de 0,04 mg), une telle dose n'induit pas d'effets secondaires systémiques de type anticholinergique tels que sécheresse buccale ou troubles de l'accommodation visuelle; par ailleurs, elle est sans influence sur la sécrétion bronchique et la fonction mucociliaire. D'autre part, lorsqu'on en accroît les doses, l'ipratropium dispose encore d'une marge de sécurité particulièrement étendue.
Le Duovent associe le fenoterol et l'ipratropium.
Grâce à leur mode d'action différent, chacun des composants exerce un effet complémentaire.
En pathologie bronchique, il en résulte un élargissement du spectre thérapeutique de la médication et une diminution du taux de non-répondeurs à chacune des composantes. En effet, le bronchospasme peut être influencé quel qu'en soit le mécanisme: sympathique ou para-sympathique, allergique ou non.
La présence de fenoterol se traduit par une entrée en action immédiate de l'effet bronchodilatateur, qui apparaîtrait plus lentement sous ipratropium seul.
La durée de l'effet thérapeutique varie entre 4 et 8 heures, en fonction du degré de sévérité des bronchospasmes.
Des études de pharmacologie animale ont montré que le rapport optimal des 2 drogues dans l'association est de 2,5 pour le fenoterol et de 1 pour l'ipratropium.
L'aérosol-doseur de Duovent délivre par bouffée: 0,100 mg de fenoterol et 0,040 mg d'ipratropium.
Ainsi, l'adjonction d'ipratropium au fenoterol permet une réduction de moitié du dosage du fenoterol habituellement admis, tout en garantissant le maintien d'un effet thérapeutique au moins équivalent.
Il en résulte aussi une diminution de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires du fenoterol.

Indications
- Traitement ou prévention du bronchospasme dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses.
- Pré-traitement (ouverture des voies respiratoires) avant l'inhalation d'aérosols d'antibiotiques, de mucolytiques, de corticostéroïdes, de cromoglycate disodique ou de dérivés de la théophylline.

Contre-indications
Thyréotoxicose
Sténose hypertrophique idiopathique subaortique
Hypertrophie prostatique

Précautions particulières
On utilisera le Duovent avec prudence dans les affections cardiaques accompagnées de tachycardie ou de tachyarythmies. On évitera la prescription simultanée d'autres substances sympathicomimétiques.

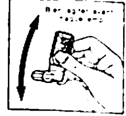
Utilisation au cours de la grossesse
Bien qu'aucun effet délétère ne soit apparu chez l'animal, on évitera par principe d'administrer le Duovent durant les trois premiers mois de la grossesse. Au cours de la période précédant immédiatement l'accouchement, il convient de tenir compte du fait que le fenoterol exerce également un effet tocolytique.

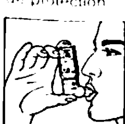
Effets secondaires
Au dosage recommandé, on ne constate qu'exceptionnellement des effets secondaires de type sympathicomimétique et pratiquement aucun effet secondaire de nature anticholinergique.
A dose élevée, ou chez des patients présentant une sensibilité particulière aux sympathicomimétiques, on pourra observer des tremblements digitaux, des palpitations ou de l'agitation.
Rarement, on voit survenir, à titre de réaction locale, une sécheresse buccale ou, en cas de projection dans les yeux, des troubles modérés et réversibles de l'accommodation visuelle.

Surdosage et antidote
En cas d'intoxication par une dose massive, les symptômes principaux de surdosage sont essentiellement de caractère sympathicomimétique. On administrera dès lors en tant qu'antidote spécifique une substance bêta-lytique. Dans ce cas, il faut toutefois prendre en considération l'éventualité d'une aggravation de l'obstruction bronchique chez des patients souffrant d'une affection bronchospastique.

Posologie
Adultes et enfants au-dessus de 6 ans: 1 bouffée, à répéter éventuellement après 5 minutes. L'inhalation d'une telle dose peut être pratiquée à intervalles de 4 à 6 heures en moyenne. L'on ne dépassera pas une dose totale de 6 doubles bouffées réparties sur 24 heures. Comme dose d'entretien moyenne, on administrera 1 ou 2 bouffées 3 à 4 fois par jour.
L'administration aux enfants se fera sous la surveillance d'un adulte.

Mode d'emploi
1. Enlever le capuchon de protection de l'embout plastique.
2. Agiter l'appareil (voir schéma) avant chaque emploi.
3. Prendre l'appareil entre deux doigts: l'index sur le fond de la cartouche en aluminium et le pouce sur l'embout. La flèche de l'étiquette est ainsi dirigée vers le haut.
4. Expirer à fond.
5. Serrer l'embout plastique avec les lèvres (voir schéma).
6. Inspirer par la bouche le plus profondément possible tout en exerçant une pression sur le fond en aluminium de l'appareil: il y a libération d'une bouffée d'aérosol. Retenir la respiration quelques secondes.
7. Retirer l'embout de la bouche, puis expirer lentement.
8. Remettre le capuchon de protection.



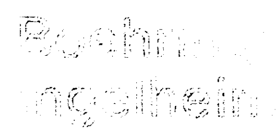


L'opacité du flacon ne permet pas de contrôler le niveau du liquide. Aussi faut-il l'agiter pour en vérifier la présence. Dès qu'il paraît vide, la soupape peut encore fonctionner efficacement une dizaine de fois.
L'embout buccal doit être conservé dans un parfait état de propreté. Il peut être nettoyé facilement à l'eau chaude savonneuse et rincé à l'eau claire.
L'aérosol-doseur de Duovent est sous pression: il ne peut être ouvert avec violence ni exposé à des températures supérieures à 50 °C.

Présentation
Aérosol-doseur: cartouche avec embout buccal contenant 30 mg de fenoterol et 12 mg de bromure d'ipratropium (300 doses).

Validité
3 ans

Formule
(8r)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH,5αH-tropaniumbromid (±)-tropasmonohydras 0,012 g; 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[[1-(4-hydroxybenzyl)-aethyl]-amino]-aethanol hydrobromid 0,03 g; Sorbitan trioleas-Monofluorotrichloromethan-Difluorodichloromethan-Tetrafluorodichloroaethan q.s. pro 15 ml (= 300 bouffées dosées)





n.v. Boehringer Ingelheim s.a.
Avenue Ariane 16
1200 Bruxelles - Tél. 02/773 33 11

BRONCHO-PNEUMOPATHIE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE, DE LA DÉCOMPENSATION AU RETOUR A DOMICILE

«Expansion Scientifique Française», 1989

R. Muller
Esch/Alzette

Que l'on ne se méprenne pas sur le titre de cette publication: il ne s'agit pas d'un ouvrage de référence sur les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) mais d'une monographie de la société de réanimation de langue française reprenant les rapports et les communications présentées lors d'une réunion de cette société en mai 1989. Les articles concernent pour une moitié les BPCO, pour l'autre moitié la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) de l'enfant: par cette entité nosologique, dont la définition ne fait pas l'unanimité, on entend l'ensemble des problèmes respiratoires persistants chez les nouveau-nés ayant présenté à la naissance une maladie des membranes hyalines traitée par ventilation contrôlée. Les différents chapitres de cet ouvrage revoient en détail cette pathologie néonatale en commençant par un rappel de la croissance pulmonaire normale et pathologique, en passant par la physiopathologie, la symptomatologie, les aspects hémodynamiques, fonctionnels respiratoires et endoscopiques, et bien sûr les modalités thérapeutiques; une large place est réservée à l'oxygénothérapie au long cours et la ventilation à domicile des enfants atteints de formes graves de DBP, pathologie dont l'incidence est estimée à 10 à 20% des enfants traités par ventilation mécanique à la naissance.

En ce qui concerne les BPCO, les sujets concernent les muscles respiratoires et leur dysfonctionnement, évoquent les échanges gazeux de façon sommaire, les aspects hémodynamiques, la nutrition des BPCO, les médicaments employés dans la décompensation aiguë. Là encore, une large place est faite à l'oxygénothérapie au long cours à domicile et à de nouvelles modalités de ventilation mécanique non invasive, comme la ventilation au masque, sans oublier la classique ventilation à domicile par trachéotomie, dont les résultats chez les malades atteints de BPCO sont beaucoup moins probants que dans les maladies neuro-musculaires stables et les déformations thoraciques p.ex. Ainsi cette monographie apporte des compléments d'information intéressants aux pneumologues, aux pédiatres et aux réanimateurs, en particulier dans une optique néonatologique.

PATIENTS WITH IDIOPATHIC PAIN SYNDROMES

A clinical, biochemical and neuroendocrinological study
Par Béla G.L. Almay
Ed.: UMEA University Medical Dissertations

P.T. Dang
Luxembourg

Les syndromes douloureux idiopathiques, terme proposé en 1982 par WILLIAMS et SPITZER désignant les douleurs chroniques sans lésions organiques évidentes, sont-ils une variante du syndrome dépressif? C'est la question précise abordée dans ce travail.

Dans la première partie de ce livre, l'auteur entreprend une large revue de la littérature de ces dix dernières années sur ces deux syndromes. L'homogénéité et la validité du concept de douleur idiopathique sont discutées.

La deuxième partie du livre se compose d'une série d'études réalisée par l'auteur et ses collaborateurs. Les aspects cliniques, biochimiques et endocrinologiques sont abordés.

Ainsi, Béla G.L. Almay nous montre que chez les patients souffrant de douleur «idiopathique», la fréquence des symptômes dépressifs est élevée, en particulier les troubles de la mémoire et la difficulté de concentration. Sur le plan biologique, il existe une diminution des métabolites de la sérotonine (5-HIAA) dans le LCR, ainsi que l'activité enzymatique de la monoamine-oxydase (MAO) plaquettaire, une hypercortisolémie avec absence de freination à la dexaméthasone, et une faible concentration de la mélatonine dans le sérum et dans l'urine. Ces modifications ont été retrouvées également chez les patients dépressifs.

Il s'agit d'une étude rigoureuse et bien documentée, dont les résultats permettent de croire que les syndromes douloureux idiopathiques et les syndromes dépressifs ont au moins certains mécanismes pathogéniques communs, sans pouvoir toutefois confirmer que l'un est une variante de l'autre.

Ce livre, dominé par la clarté malgré la complexité des problèmes posés, intéressera tous ceux que leur activité amène au contact de la douleur et de la maladie au sens large. C'est à dire, en fait, qu'il s'adresse à tous les médecins.

„Mein **hohes HDL-Cholesterin** wünsch' ich auch Ihren Lipidpatienten"

Eskimos haben einen vorbildlich gesunden Fettstoffwechsel:
Cholesterin- und Triglyceridwerte sind niedrig, der Schutzfaktor HDL-Cholesterin ist beneidenswert hoch. Für die Prävention der koronaren Herzkrankheit ist diese Konstellation von größter Bedeutung.

Cedur® retard

- erhöht deutlich den **Schutzfaktor HDL-Cholesterin**
- senkt Gesamt-Cholesterin und Triglyceride

Zusammensetzung: 1 Retarddragée Cedur retard enthält 400 mg Bezafibrat. 1 Dragée Cedur enthält 200 mg Bezafibrat. **Indikationen:** Alle Formen von Fettstoffwechselstörungen, die durch Ernährungs- und Verhaltensveränderungen oder Behandlung einer eventuell bestehenden Grundkrankheit nicht ausreichend beeinflußt werden können. **Kontraindikationen:** Eingeschränkte Nierenfunktion (Cedur retard bei Serumkreatininwerten ab 1,6 mg/dl. Cedur bei Werten über 6 mg/dl), Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fettleber), Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Cholelithiasis, Gravidität, Laktationsperiode. Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Cedur retard oder Cedur besonders streng gestellt werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich meist passagere gastrointestinale Störungen. In einzelnen Fällen ist über allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Potenzstörungen, Haarausfall, Transaminasenanstiege und Myotoxizität mit Muskelschwäche oder -schmerzen in der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitige CPK-Erhöhungen und über leichte Abnahmen von Hämoglobin und der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können Anstiege des Kreatininspiegels und bei Nichtbeachten der Dosierungsrichtlinien durch Kumulation myotoxische Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse) auftreten. **Für die Verordnung:** Cedur retard: OP mit 30 und 100 Retarddragées. Cedur: OP mit 50 und 100 Dragées.
Rezeptpflichtig.

BOEHRINGER MANNHEIM

PROPHAC
5, Rangwé
L-2412 Howald
Tél.: 48 24 82

